Aus der Orthopädischen und Physikalisch-therapeutischen Abteilung
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses

Chefarzt: Professor Dr. med. F. Hofmeister

GEWEBESCHÄDEN NACH LOKALER KORTIKOSTEROID-ANWENDUNG UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG INTRAARTIKULÄRER INJEKTIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jutta Grabietz
Berlin

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544713_0013

Referent: Prof. Dr. med. F. Hofmeister

Korreferent: Prof. Dr. M. Weigert

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. Mai 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung 7

2. Literaturübersicht 8

2.1 Hautveränderungen nach lokaler Kortikosteroidanwendung 8

2.2 Schäden nach intramuskulären Kortikosteroidinjektionen 11

2.3 Sehnenrupturen nach Kortikosteroidinfiltrationen 14

2.4 Gelenkschäden nach intraartikulärer Kortikosteroidtherapie 15

2.4.1 Aseptische Knochennekrosen 15

2.4.2 Hautatrophien 22

2.4.3 Gelenkinfektionen 23

2.4.4 Komplikationsrate 24

2.5 Gelenkschäden nach allgemeiner Kortikosteroidtherapie 26

3. Kasuistik 33

4. Diskussion 46

4.1 Stellungnahme zu den eigenen Fällen 46

4.2 Überlegungen zur Entstehung von aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroiden 47

4.2.1 "Gefäßtheorie" 47

4.2.1.1 Perivaskuläres Ödem 48

4.2.1.2 Arteriitis 48

4.2.1.3 Thrombembolie 50

4.2.1.4 Fettembolie 52

4.2.1.5 Venöse Abflußbehinderung 54

4.2.2 "Frakturtheorie" 54

Seite

4.2.3 Gelenkzerstörung infolge kortikosteroidbedingter Analgesie 56

4.2.4 Mechanisches Trauma 58

4.2.5 Zelluläre Reaktionen 58

4.2.6 Eingreifen in Stoffwechselvorgänge 59

5. Zusammenfassung 63

6. Literaturverzeichnis 65

1. EINLEITUNG

Die lokale Kortikosteroidtherapie hat sich bei der Behandlung zahlreicher Erkrankungen aus den Bereichen der Orthopädie, der Chirurgie und der Dermatologie einen festen Platz erobert. Sie bietet die Möglichkeit, maximale Dosen direkt an den Ort des krankhaften Geschehens zu bringen und gute Heilerfolge zu erzielen. Die hohe Dosierung des Kortikosteroids schließt andererseits mit ein, daß unerwünschte Nebenwirkungen in bereits geschädigtem Gewebe eine besondere Bedeutung erlangen können.

Anlaß, sich mit den möglichen Folgen lokaler Kortikosteroidbehandlungen zu befassen, war die Beobachtung von beachtlichen Gelenkschäden nach intraartikulären Kortikosteroidinjektionen bei mehreren Patienten, welche zur weiteren Behandlung in die hiesige orthopädische Klinik überwiesen wurden.

An Hand der Falldarstellungen sowie an Hand einer ausführlichen Literaturübersicht soll in der vorliegenden Arbeit auf die Risiken der lokalen Kortikosteroidtherapie hingewiesen werden. Im Mittelpunkt der Ausführungen stehen kortikosteroidinduzierte Gelenkdestruktionen, kürzer abgehandelt werden zuvor Schäden an der Haut, der Muskulatur und dem Sehnengewebe.

Durch THORN wurde im Jahre 1950 (HOLLANDER und Mitarbeiter, 1951) die intraartikuläre Kortikosteroidtherapie eingeführt. Bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und bei Beschwerden auf Grund von degenerativen Gelenkveränderungen wurden in den folgenden Jahren intraartikulär verabreichte Kortikosteroide zunehmend zum Mittel der Wahl.

1958 erschienen die ersten Berichte über schwere Gelenkschäden, welche nicht auf Infektionen beruhten. Die Bedeutung dieser möglichen Nebenwirkung intraartikulär verabreichter Kortikosteroide wurde und wird bis heute in der Literatur unterschiedlich beurteilt.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Hautveränderungen nach lokaler Kortikosteroidanwendung

Bereits 1948 stellten BAKER und WHITAKER im Tierexperiment ein direktes Eingreifen lokal applizierter Kortikosteroide in Wachstumsvorgänge der Haut fest. Nach subkutaner Injektion von Cortison in die obere Halspartie von Ratten zeigte sich in dem behandelten Bezirk eine Atrophie der Epidermis und ein Ausbleiben des Haarwuchses.

In Weiterführung dieser Versuchsreihe (CASTOR und BAKER, 1950) ergaben histologische Untersuchungen außerdem eine Abnahme des Gesamtdurchmessers der Haut, welche die Autoren auf einen Verlust an kollagenen Fasern zurückführen. Fibroblasten und andere Bindegewebszellen waren in ihrer Zahl vermindert.

GOLDMAN und Mitarbeiter (1952) injizierten in gesunde menschliche Haut unlösliche Kortikosteroid-Kristalle, entnahmen über mehrere Monate Probebiopsien und stellten ein Liegenbleiben der Kristalle über einen Zeitraum von vier Monaten fest.

In unmittelbarer Umgebung solcher Kristallablagerungen, die von intrakutan injiziertem Hydrocortison-Acetat stammten (GOLDMAN und Mitarbeiter, 1953; GOLDMAN, 1955), fand man erstmals beim Menschen die Entwicklung von Hautatrophien.

Wie sich später herausstellte, blieben die Hautveränderungen unverändert bestehen, solange die Kristalle an dem Injektionsort lagen, und bildeten sich parallel zu deren Verschwinden auch wieder zurück (GOLDMAN, 1962). Über den Nachweis von Kortikosteroid-Kristallen noch drei Jahre nach erfolgter Injektion wird berichtet (GOLDMAN, 1962).

Mit der subkutanen Verabreichung der Kortikosteroid-Kristalle konnte die schädigende Wirkung auf die Haut keineswegs vermieden werden. Zur Behandlung der Schlatterschen Erkrankung infiltrierten SCHOTT und Mitarbeiter (1961) bei zweiundzwanzig Patienten die Subkutis im Bereich der Tuberositas tibiae mit Hydrocortison. Meist wurden drei Injektionen im

Abstand von je einer Woche durchgeführt. Etwa zwei Monate nach dieser Therapie entstanden bei acht Patienten atrophische Hautveränderungen.

Bei der histologischen Begutachtung eines acht Wochen nach der Injektion entfernten Exzisionsstückes ließ sich folgendes erkennen: große Teile des subkutanen Gewebes und des Koriums waren durch xanthöses Granulationsgewebe ersetzt, Korium und Epidermis waren auffallend verschmälert und die Hautanhangsgebilde fast völlig geschwunden. In einem weiteren histologischen Schnitt kamen noch sechs Monate nach der Injektion kristalline Massen in der Subkutis zur Darstellung.

Über die Entstehung der atrophischen Veränderung haben SCHOTT und Mitarbeiter folgende Vorstellung: "Das Hydrocortison-Depot bewirkt nicht nur eine Hemmung der örtlichen Vaskularisation im Augenblick der Initialwirkung, sondern beeinträchtigt indirekt infolge der Ausbildung des Fremdkörpergranulationsgewebes die örtlichen Zirkulationsverhältnisse in der Form, daß dieses die kleineren ortsständigen Gefäße umscheidet und somit die Blutzufuhr zu den darüberliegenden Hautbezirken drosselt."

Hautatrophien infolge lokaler Ischämien ließen sich andererseits auch über den vasokonstriktorischen Einfluß der Kortikosteroide auf das Kapillarsystem erklären (McKENZIE, 1962; KAISER, 1973).

Der besonders starke, gefäßverengende Effekt des Triamcinolon im Vergleich zu den anderen Derivaten (McKENZIE, 1962) könnte mit dem häufigen Auftreten von Nebenwirkungen nach diesem Kortikosteroid in Verbindung gebracht werden.

FISHERMAN und Mitarbeiter (1962) weisen in ihrer Arbeit auf Hautschäden einen Monat nach tief subkutaner bzw. intramuskulärer Injektion von Triamcinolon hin. Sie beobachteten bei sechs von siebenundzwanzig Patienten einen völligen Schwund des subkutanen Gewebes. Der eingesunkene Bezirk war von einer dünnen atrophischen Haut überdeckt. Drei Monate später kam es zu einer stufenweisen Rückbildung des Unterhautfettgewebes, während die Hautatrophie vorerst bestehen blieb.

Vom anatomischen Befund und vom Verlauf her ähnliche Fälle sah FRIEDMAN (1961) nach subkutanen Injektionen von Dexamethason.

In einer anderen Studie (SCHETMAN und Mitarbeiter, 1963) über Schäden

nach Triamcinolon-Therapie wird dagegen die Auffassung vertreten, daß die intra-dermale Injektion gewöhnlich zu Hautatrophien, Pigmentverschiebungen und Teleangiektasien führe, während nach subkutaner Triamcinolon-Therapie Hautveränderungen selten und wenig ausgeprägt seien. Schwere Schäden an der Subkutis wurden von SCHETMAN und Mitarbeitern nicht beobachtet.

Im Gegensatz dazu wies KORTING (1972) auf das häufige Vorkommen von Lipatrophien nach subkutaner Verabreichung von Kortikosteroiden hin, die nach seiner Erfahrung vor allem durch das Triamcinolon verursacht wurden. Bis zu einer Wiederauffüllung des Gewebedefektes vergingen in der Regel ein bis zwei Jahre.

Nicht reversibel dagegen sind die vom Cushing-Syndrom her bekannten Striae atrophicae. Sie können sich nach rein äußerlicher Kortikosteroidtherapie ausbilden. EPSTEIN und Mitarbeiter (1963) berichteten über derartige Striae im Bereich der Leistenbeugen bei fünf jungen männlichen Patienten. Diese benutzten zur Behandlung eines Intertrigo inguinalis eine antimykotische Creme, zu deren Bestandteilen das Triamcinolon gehörte; keiner der Patienten hatte auf anderem Wege Kortikosteroide zugeführt bekommen.

Nach einem Bericht von GÖTZ und REICHENBERGER (1968) entwickelten Patienten im Alter von dreißig bis zu fünfundsechzig Jahren bei ähnlicher Vorgeschichte an gleicher Lokalisation diese Nebenwirkung.
Des öfteren befallen von Striae atrophicae sind daneben die Oberschenkel (IPPEN, 1966; GOERZ, 1968) und die Waden (MEARA, 1964; GÖTZ und REICHENBERGER, 1968).

Ob das Anlegen eines Okklusionsverbandes die Entstehung der Striae begünstigt, ist nicht eindeutig ablesbar: Während sich bei einem fünfjährigen Mädchen unter dem Kortikosteroid-Okklusionsverband an der Wade Striae atrophicae ausbildeten (MEARA, 1964), kam es bei einem zwölfjährigen Jungen unter einem Betamethason-Okklusionsverband zu Hautatrophien und einem Schwund des Unterhautfettgewebes (GRICE, 1966), wie es nach subkutanen Kortikosteroid-Kristallinjektionen geschildert wurde.

EPSTEIN und Mitarbeiter (1963) fanden bei der histologischen Unter-

suchung von Striae atrophicae, die bei ihren Patienten, wie berichtet, nach rein äußerlicher Kortikosteroidanwendung auftraten, die entscheidenden Veränderungen im Bereich des Koriums, welches bis auf die Hälfte seines normalen Durchmessers verschmälert war. Die elastischen Fasern waren in sehr viel stärkerem Maße von den pathologischen Veränderungen betroffen als die kollagenen Fasern, Ausdruck eines frühen Stadiums der Schädigung war die Verklumpung der elastischen Fasern auf der einen, eine Verschmälerung der elastischen Fasern sowie deren Aufspaltung in einzelne Fibrillen auf der anderen Seite. Für ein spätes Stadium war der völlige Verlust an elastischen Fasern kennzeichnend. Die kollagenen Fasern zeigten nur in begrenzten Arealen eine Verschmälerung und Aufspaltung.

GÖTZ und REICHENBERGER (1968) beschreiben die histologisch sichtbaren Veränderungen bei den Striae als "Parallellagerung der Bindegewebsfasern im Korium", Zerreißung der "gestreckten elastischen Elemente" und Atrophie der Epidermis im letzten Stadium.

2.2 Schäden nach intramuskulären Kortikosteroidinjektionen

Weniger bekannt als die oben genannten Veränderungen an der Haut und am Unterhautfettgewebe sind Schäden nach intramuskulärer Kortikosteroidanwendung. Es kann nach intramuskulären Injektionen nicht nur zu einer allgemeinen Myopathie (KAISER und HOCHHEUSER, 1972), sondern auch zu umschriebenen Degenerationen von Muskelgewebe am Sitz der Injektion kommen (BECKMANN und Mitarbeiter, 1970).

Zu den physiologischen Wirkungen der Glukokortikoide gehört eine eiweißkatabole, durch Enzyminduktion zustande kommende Wirkung (KARLSON, 1970), die bei der Überproduktion von Glukokortikoiden im Rahmen des Cushing-Syndroms unter anderem an der auftretenden Muskelschwäche deutlich wird.

Nach Einführung der Kortikosteroide in die Therapie mußte deshalb an eine mögliche Nebenwirkung auf die Muskulatur gedacht werden, und BOLAND und HEADLEY machten 1950 mit als erste auf eine bei vier

Patienten beobachtete Muskelschwäche aufmerksam. Seit dem Jahre 1958 häuften sich in der anglo-amerikanischen Literatur Berichte über Muskelatrophien nach oraler Kortikosteroidmedikation (DUBOIS, 1958; WILLIAMS, 1959; MacLEAN und SCHURR, 1959; PERKOFF und Mitarbeiter, 1959; KENDALL und HART, 1959; GOLDING und BEGG, 1960; BYERS und Mitarbeiter, 1962; ENGEL, 1966).

Im Jahre 1965 scheint aus der Zahl der veröffentlichten Fälle ersichtlich, daß bei oraler Applikation die Skelettmuskulatur durch fluorsubstituierte Kortikosteroide am stärksten geschädigt wird, wobei das Triamcinolon an der Spitze steht (BRAUN und Mitarbeiter, 1965; BECKMANN und MÖLBERT, 1965).

Auf die besondere Stellung des Triamcinolon war auch von FALUDI und Mitarbeitern (1964) nach einer experimentellen Untersuchung über die Wirkung von Kortikosteroiden auf die Skelettmuskulatur von Hunden hingewiesen worden.
Die Autoren injizierten den Versuchstieren gruppenweise über fünf Wochen hinweg hohe antiphlogistisch äquipotente Dosen von Cortisol, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason und Triamcinolon intramuskulär in die vordere Extremität. In der anschließenden Untersuchung ließen sich bei den Tieren aller Versuchsgruppen mit Ausnahme der Kontrollgruppe Gewichtsverlust und eine allgemeine Skelettmuskelatrophie mit Bevorzugung der Quadriceps- und Glutäalmuskulatur nachweisen. Im Gruppenvergleich waren die mit Triamcinolon behandelten Tiere am stärksten von der Myopathie betroffen.

Ausgedehnte Muskelatrophien beim Menschen nach alleiniger intramuskulärer Kortikosteroidanwendung werden 1972 in einer Studie von KAISER und HOCHHEUSER beschrieben. Die Autoren schildern darin die Krankheitsgeschichten zweier Patienten, die wegen Asthma bronchiale über zwölf Monate bzw. über drei Jahre mit intramuskulären Triamcinolon-Injektionen behandelt wurden. In beiden Fällen kam es zu ausgeprägten Atrophien im Bereich der Beckengürtel- und der Oberschenkelmuskulatur, im ersten Fall mit der kürzeren Behandlungsdauer außerdem in geringerem Ausmaß zu einer Muskelatrophie im Schultergürtelbereich.

Für noch drei weitere Fälle mit derart ausgedehnten Muskelatrophien machen KAISER und HOCHHEUSER (1972) die intramuskuläre Triamcinolon-

Therapie verantwortlich; diese Patienten hatten vorher oder parallel zu den Triamcinolon-Injektionen Kortikosteroide in oraler Form erhalten. Die Myopathie war in allen fünf Fällen reversibel.

Eine auf den Sitz der Injektion begrenzte Atrophie der Muskulatur sowie des subkutanen Gewebes scheint besonders bei Kindern nach intramuskulärer Injektion einer Kortikosteroid-Kristallsuspension aufzutreten (KAISER, 1972).

DYMENT (1970) berichtete über ein dreijähriges Mädchen, bei dem sich nach einer einmaligen intraglutäalen Triamcinolon-Injektion eine lokale Muskelatrophie ausbildete mit einer Läsion von 2 1/2 cm Tiefe. Nach sechs Monaten setzte die Rückbildung der Atrophie ein, nach vierzehn Monaten war die Restitution vollständig.

Ein ähnlicher Fall wurde in einer deutschen Kinderklinik von WINDORFER (1971) gesehen: Nach einmaliger intramuskulärer Kortikosteroidinjektion in das Gesäß hatte sich bei einem eineinhalbjährigen Kind eine handtellergroße Einziehung im Bereich der Injektionsstelle gebildet, Muskulatur und Fettgewebe waren atrophiert, und es bestand eine Parese des gleichseitigen Beines durch Ausfall eines Teiles der Glutäalmuskulatur.

BECKMANN und Mitarbeiter (1970) untersuchten unter dem Elektronenmikroskop Bezirke lokaler Skelettmuskelschädigung beim Kind. An Hand von drei Fällen, in denen umschriebene schwielenartige Narben an den Injektionsstellen fluorhaltiger Kortikosteroide entstanden waren, konnten sie folgende Veränderungen in dem geschädigten Bereich nachweisen: eine Verschmälerung und einen Schwund von Myofibrillen, das Auftreten von Myoblasten, eine Glykogenvermehrung sowie einen Glykogenschwund, eine Vergrößerung und eine Verdichtung der Mitochondrien und einen Ersatz atrophischer Muskelzellen durch Bindegewebe.

Es wird von BECKMANN und Mitarbeitern zur Diskussion gestellt, ob die Veränderungen als Folge einer Direktwirkung fluorhaltiger Kortikosteroide auf die Muskulatur aufzufassen sind.

2.3 Sehnenrupturen nach Kortikosteroidinfiltrationen

Allgemein verbreitet ist die lokale Kortikosteroidtherapie bei schmerzhaften Reizzuständen der Sehnen. Entsprechend den geschilderten Veränderungen an Haut und Muskulatur sind Schädigungen des Sehnengewebes möglich und auch tierexperimentell nachgewiesen.

Spontane Rupturen der Sehnen nach mehrmaliger Infiltration eines Kortikosteroides sind vorwiegend bei Sportlern beobachtet worden. LEE (1957) berichtete über einen 33jährigen Langstreckenläufer, der wegen zunehmender Schmerzen im Bereich des Ansatzes der Achillessehne mit drei Injektionen von insgesamt 125 mg Hydrocortison erfolgreich behandelt wurde. Erneutes Lauftraining führte zu einer plötzlich auftretenden schmerzlosen Ruptur der Achillessehne. Bei der operativen Versorgung des Patienten stellte sich heraus, daß der oberflächliche Anteil der Sehne vom Fersenbein abgerissen, der tiefere Anteil dagegen in sich rupturiert war.

ISMAIL und Mitarbeiter (1969) sahen eine Ruptur des Ligamentum patellae etwa 2 1/2 cm oberhalb seiner Ansatzstelle an der Tibia bei einem 25jährigen Hochspringer. Dieser Patient hatte eine intratendinöse Hydrocortison-Injektion und drei Triamcinolon-Injektionen rund um die Ansatzstelle des Kniescheibenbandes erhalten.

BEDI und ELLIS (1970) beschrieben eine spontane Sehnenruptur bei einer 48jährigen Patientin mit primär chronischer Polyarthritis. Nach zweimaliger Einbringung von Methylprednisolon in den Bereich des Achillessehnenansatzes links wegen einer schmerzhaften Schwellung der Ferse kam es nach deutlichem Beschwerderückgang zu einer fast schmerzlosen Zerreißung der linken Achillessehne.

Eigene Beobachtungen von Spontanrupturen bei Sportlern nach zahlreichen intratendinösen Kortikosteroidinjektionen veranlaßten KRAHL und LANGHOFF (1971), im Tierexperiment den Einfluß lokal applizierter Kortikosteroide auf die Sehnenstruktur zu untersuchen. Die Autoren konnten nach wiederholten Injektionen von Methylprednisolon in die Achilles- und Patellarsehnen von Kaninchen erhebliche degenerative Veränderungen mit einer Auflösung von Kollagenfibrillen und einem Untergang von Sehnenzellen nachweisen.

Mit gleicher Fragestellung injizierten BALASUBRAMANIAM und PRATHAP (1972) Hydrocortisonacetat in die Achillessehnen von Kaninchen. Bereits 45 Minuten nach der Injektion war ein Verlust der Parallelstruktur der Kollagenfibrillen am Sitz der Injektion sichtbar. Vierundzwanzig bis achtundvierzig Stunden nach der Injektion ließen sich Kollagen-Nekrosen nachweisen und in der unmittelbaren Umgebung Zeichen einer akuten Entzündung feststellen. Vier Wochen nach der Injektion setzte eine Wiederherstellung des Gewebes von der Peripherie her ein, die bis zum Ende der achten Woche noch unvollständig war. In einzelnen nekrotischen Bezirken konnten Kalkeinlagerungen nachgewiesen werden.

Nach MÜNZENBERG (1972) entstehen Sehnenrupturen durch unsachgemäßes Vorgehen, wenn bei der Behandlung einer Paratenonitis das Kortikosteroid vorwiegend in gesundes Sehnengewebe injiziert wird. Es kann dann zu einer Herabsetzung des Stoffwechsels in der Sehne und nachfolgend zu einer Nekrose kommen, in deren Bereich besonders bei mechanisch vermehrt beanspruchten Sehnen die Ruptur möglich ist.

2.4 Gelenkschäden nach intraartikulärer Kortikosteroidtherapie

2.4.1 Aseptische Knochennekrosen

Zu den schwerwiegendsten Folgen lokaler Kortikosteroidanwendung gehören ohne Zweifel die nach intraartikulären Injektionen beobachteten Gelenkveränderungen.

CHANDLER und WRIGHT machten 1958 als erste aufmerksam auf schwere Schäden nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen, denen keine Gelenkinfektionen zugrunde lagen. Achtzehn Patienten mit primär chronischer Polyarthritis hatten je vier Dosen Hydrocortison in die Kniegelenke instilliert bekommen. Trotz einer bezeichnenden klinischen Besserung bei der Mehrzahl der Fälle zeigten die vor und nach der Behandlung angefertigten Röntgenaufnahmen bei dreizehn der insgesamt fünfundzwanzig behandelten Kniegelenke eine erhebliche Zunahme der Gelenkdestruktion. Eine mögliche Erklärung dafür sehen die Autoren in einer

Überbeanspruchung der Gelenke, die den Patienten infolge der schmerzlindernden Wirkung der Kortikosteroide nicht bewußt sei.

Über einen weiteren Fall dieser Art berichteten CHANDLER und Mitarbeiter (1959) im darauffolgenden Jahr. Eine 66jährige Patientin mit Osteoarthritis im rechten Hüftgelenk hatte achtzehn intraartikuläre Hydrocortison-Injektionen von je 50 mg in monatlichen Abständen erhalten. Unter dieser Medikation kam es zu einer schweren, jedoch relativ schmerzlosen Zerstörung des Hüftkopfes. Der von einer neuropathischen Gelenkerkrankung nicht zu unterscheidende klinische und röntgenologische Befund veranlaßte die Autoren, von einem "Charcot"-Gelenk zu sprechen. Für eine neurologische Erkrankung gab es keinen Anhalt; spezifische Prozesse konnten an Hand serologischer Teste und einer Gewebsentnahme ausgeschlossen werden.

Im gleichen Jahr gab auch ZACHARIAE (1959) auf einem Kongreß bekannt, daß sie bei Patienten mit Knie- oder Hüftgelenksarthrose nach intraartikulären Hydrocortison-Injektonen ein Fortschreiten der degenerativen Prozesse beobachtet habe, wobei es zu randständigen Knochennekrosen gekommen sei.

Eine Reihe von Autoren stimmen darin überein, daß die von CHANDLER und Mitarbeitern (1958; 1959) beschriebenen Gelenkschäden auf aseptische Knochennekrosen zurückzuführen sind (MURRAY, 1960; UEHLINGER, 1964; DIHLMANN, 1965; SUTTON, 1968; RODEGERDTS, 1969; RAU, 1969; KAISER, 1973). DIHLMANN (1965) schreibt dazu folgendes: "Die aseptischen Nekrosen gelenknaher Knochenteile sind die Vorläufer schwerer Gelenkveränderungen, die große Ähnlichkeit mit den neuropathischen Arthroosteopathien haben und daher als Pseudo-Charcot-Gelenk bezeichnet werden, manchmal auch als akutes Charcot-Gelenk, wenn sie sich nämlich innerhalb weniger Monate ausbilden. Am Gelenkknorpel kommt es zu schweren Destruktionen, im gelenknahen Knochen ebenfalls zu Zerstörungen, zu intraartikulären Frakturen und zu ausgeprägten osteosklerotischen und osteophytären Reaktionen."

Im Jahre 1960 wurde erneut in England (SWEETNAM und Mitarbeiter) das Auftreten einer Steroid-Arthropathie – wie diese Gelenkveränderung von anderen Autoren bezeichnet wird – bei einer 57jährigen, seit mehr als dreißig Jahren an primär chronischer Polyarthritis leidenden Patientin

beobachtet. Diese Patientin erhielt wegen heftiger Schmerzen in zwölf Wochen drei Kortikosteroid-Injektionen in das linke Hüftgelenk. Die Beschwerden blieben unverändert bestehen, und die Therapie wurde abgebrochen. Während der folgenden Monate kam es unter Verstärkung der Schmerzen zu einer Instabilität in dem betroffenen Hüftgelenk. An Hand der Röntgenbilder ließ sich ersehen, wie innerhalb von neun Monaten aus den anfänglichen rheumatischen Gelenkveränderungen eine schwere Zerstörung des gesamten Hüftkopfes entstanden war.

STEINBERG und Mitarbeiter (1962) veröffentlichten einen weiteren Fall. Einem 51jährigen Patienten mit primär chronischer Polyarthritis wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren zweiundzwanzig Hydrocortison-Injektionen in das rechte Kniegelenk verabreicht. Die Folge war eine stürmische Verschlechterung des Gelenkzustandes, sowohl klinisch als auch röntgenologisch.

Die operative Weiterbehandlung ermöglichte eine Gewebsprobeentnahme aus dem Gelenk. Es zeigte sich folgendes: Neben Zonen mit einer Verschmälerung, Auffaserung und Entartung des Gelenkknorpels sowie einer Freilegung oder auch Zersplitterung des angrenzenden Knochens fanden sich Gebiete, in denen der Knorpel von einer Vielzahl von Gefäßkanälchen durchzogen war und neuer Knochen von Osteoblasten aufgebaut wurde. In der darüberliegenden Schicht bildeten an einer Stelle unreife Knorpelzellen neues Knorpelgewebe. Insgesamt entsprachen die fortschreitenden resorptiven und degenerativen Veränderungen mehr einer Charcot-Arthropathie als einem progressiven rheumatischen Geschehen.

NIEPEL und KOSTKA (1963) beobachteten die Entstehung einer nach röntgenologischen Kriterien als neurogen zu bezeichnenden Arthropathie bei einem seit vierzehn Jahren an primär chronischer Polyarthritis erkrankten 60jährigen Patienten, der binnen neun Monaten zwanzig Hydrocortison-Injektionen in das linke Kniegelenk erhalten hatte. Klinisch fand sich eine grobe Entstellung des linken Kniegelenks mit ausgeprägter Funktionseinschränkung, mit Wackeln und Unsicherheit. Die Schmerzempfindlichkeit war gering.

Von den ungarischen Autoren RISKÔ und KOVÁCS (1965) wurde eine fortgeschrittene Hüftgelenkdestruktion mit ausgeprägter Sequesterbildung bei einer 71jährigen Patientin beschrieben, die unter dem Verdacht einer

Coxarthrose innerhalb von zwei Monaten wiederholt Hydrocortison in das Hüftgelenk instilliert bekam. Eine gezielte Biopsie und histologische Untersuchungen des Materials schlossen das Vorliegen einer Gelenkinfektion aus. RISKÓ und KOVÁCS beurteilen die Gewebsveränderung als kortikosteroidbedingte aseptische Knochennekrose.

Aus Dänemark wurde von ZACHARIAE (1965) erneut über das Auftreten von aseptischen Knochennekrosen bei vier Patienten mit Osteoarthritis berichtet. Ein 68jähriger Patient erhielt innerhalb eines Jahres fünfzig intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen in ein und dasselbe Hüftgelenk verabfolgt. Vor Behandlungsbeginn stellten sich im Röntgenbild mäßiggradige osteoarthritische Hüftgelenkveränderungen dar; nach der zwölfmonatigen Kortikosteroidtherapie lag eine schwere Zerstörung des Femurkopfes mit einer erheblichen Dislokation vor. Welche Cortison-Präparate injiziert wurden, ist nicht bekannt.
Im zweiten Fall klagte eine 57jährige Patientin seit vielen Jahren über doppelseitige Hüftgelenkbeschwerden. Veränderungen im Sinne einer Osteoarthritis waren im rechten Hüftgelenk deutlich, im linken Hüftgelenk maßiggradig ausgeprägt. Nach einer Serie von intraartikulären Hydrocortison-Injektionen in beide Hüftgelenke traten im linken Hüftgelenk heftige und an Intensität zunehmende Schmerzen auf. Sieben Jahre später brachten Röntgenkontrollaufnahmen den Beweis für eine ausgedehnte Destruktion des linken Hüftgelenks, bei gleichmäßig fortgeschrittenen Veränderungen im rechten Hüftgelenk.
Eine einzige intraartikuläre Hydrocortison-Injektion rief im dritten Fall, bei einer 60jährigen Patientin mit Osteoarthritis, starke, anhaltende Schmerzen in dem behandelten Hüftgelenk hervor; röntgenologisch zeichnete sich nach sechs Monaten deutlich eine Progression der Gelenkveränderungen ab.
Im vierten von ZACHARIAE geschilderten Fall litt eine 71jährige Patientin an zunehmenden osteoarthritischen Beschwerden im rechten Kniegelenk. Ein paar Jahre hindurch erhielt die Patientin wiederholt Hydrocortison zum Teil intraartikulär, zum Teil im Bereich des Pes anserinus instilliert. Die Beschwerden besserten sich nicht. Innerhalb eines Jahres entwickelte sich eine aseptische Knochennekrose mit Ablösung eines Knochenspans im Bereich des medialen Tibiakondylus.

ALARCON-SEGOVIA und WARD (1965) beobachteten bei einer 47jährigen

Lehrerin mit primär chronischer Polyarthritis eine schwere Gelenkzerstörung nach intraartikulärer Kortikosteroidtherapie. Ebenso wie CHANDLER und WRIGHT (1959) betonen die Autoren, daß die Gelenkveränderungen röntgenologisch einer Charcot-Arthropathie entsprachen.

Die Patientin hatte sich wegen unerträglicher Schmerzen im rechten Kniegelenk sechs Jahre hindurch vier- bis sechsmal im Jahr Hydrocortison intraartikulär injizieren lassen. Auffällig war neben der Destruktion und einer hochgradigen Instabilität im rechten Kniegelenk eine ausgeprägte Atrophie des gleichseitigen Musculus quadriceps.
In einem weiteren von ALARCÓN-SEGOVIA und WARD (1966) mitgeteilten Fall handelte es sich um schwere destruktive Veränderungen im Bereich der Fingergelenke. Wegen gering- bis mittelgradiger Osteoarthritis in den distalen und proximalen Interphalangealgelenken beider Hände wurde eine 43jährige Patientin sieben Jahre lang mit intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen behandelt. Das Kortikosteroid – vornehmlich handelte es sich um Hydrocortison – wurde in sämtliche Interphalangealgelenke beider Hände instilliert, drei Jahre hindurch sogar einmal pro Woche. Nach Angaben der Patientin wurden insgesamt während der siebenjährigen Behandlungszeit in jedes der Interphalangealgelenke mindestens zweihundert Kortikosteroid-Injektionen gegeben. ALARCÓN-SEGOVIA und WARD bot sich das Bild schwerer Zerstörung fast aller Interphalangealgelenke bei fehlenden Zeichen von Osteoporose und pathologisch nicht veränderten Metacarpophalangeal- und Handgelenken.

Über acht Fälle von Steroid-Arthropathie nach intraartikulären Injektionen erstatteten MILLER und RESTIFO (1966) Bericht. Wie die Autoren betonen, seien die Veränderungen an den Gelenken mit einer Schnelligkeit eingetreten, die es unwahrscheinlich erscheinen ließ, daß es sich um den natürlichen Ablauf der Grundkrankheit handelte.
Ein Beispiel dafür war ein 56jähriger Patient mit Osteoarthritis im Hüftgelenk. Der Patient erhielt innerhalb von vier Monaten vier Triamcinolon-Injektionen in das befallene Hüftgelenk. Vor der Therapie ließen die Röntgenbilder leichte degenerative Veränderungen erkennen; nach den vier Monaten lag ein Zusammenbruch des Femurkopfes vor, dem bioptisch nachgewiesen eine aseptische Knochennekrose zugrunde lag.

Ein Ärzteteam aus Kanada (SALTER und Mitarbeiter, 1967) ging auf Grund der zahlreichen Berichte über Hydrocortison-Arthropathien der

Frage nach, ob das schädigende Agens eventuell in dem bei intraartikulären Injektionen verwandten Lösungsvermittler zu suchen sei. In einer Versuchsreihe mit Kaninchen konnten sie an den Kniegelenken, die mit zwei oder mehr Hydrocortison-Injektionen behandelt worden waren, progressive morphologische Schäden feststellen, welche eine Verschmälerung, Aufspaltung und Faserung des Knorpels beinhalteten. Die intraartikulären Injektionen des Lösungsvermittlers allein verursachten keine Schäden am Knorpelgewebe.

BENTLEY und GOODFELLOW (1969) schilderten eine doppelseitige Kniegelenkzerstörung nach Kortikosteroid-Injektionen bei vorbestehenden osteoarthritischen Veränderungen. Mit zwölf intraartikulären Hydrocortison-Injektionen in das linke Kniegelenk einer 71jährigen Patientin war die Therapie begonnen worden. Der deutliche Rückgang der Beschwerden führte zu einer Fortsetzung der Therapie und zur Behandlung auch des rechten Kniegelenks mit intraartikulären Injektionen. Innerhalb von vierzehn Monaten erhielt die Patientin insgesamt zweiundvierzig Hydrocortison-Injektionen von je 50 mg in das linke und zwanzig Hydrocortison-Injektionen in das rechte Kniegelenk. Da traten plötzlich starke anhaltende Schmerzen in beiden Kniegelenken auf. Bei der klinischen Untersuchung fand man geringe Kniegelenkergüsse und eine Bewegungseinschränkung mit Krepitation auf beiden Seiten. Die Röntgenaufnahmen zeigten einen dramatischen Wandel in der Ausdehnung der Gelenkzerstörung. Wie sich bei der operativen Versorgung des linken Kniegelenks herausstellte, war es zum Verlust des Gelenkknorpels gekommen. Der bloßgelegte Knochen wies partiell osteoblastische Aktivität auf, an manchen Stellen war er zersplittert und von fibrösem Granulationsgewebe überdeckt. Winzige Knochensplitter im Abraummaterial deuteten auf eine rasche Knochenzerstörung hin.

Die Schweden SEVASTIK und LEMPERG (1969) gaben vier Fälle von lokalen Knochendestruktionen nach intraartikulärer Kortikosteroidanwendung bekannt. Bei einer 77jährigen Patientin mit röntgenologisch leichten arthrotischen Veränderungen im Kniegelenk zeigte sich etwa zwei Monate nach Verabreichung von drei intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen eine abgegrenzte Knochendestruktion im Bereich des medialen Femurkondylus.
Einen ähnlichen Verlauf nahm der zweite Fall. Wegen einer Distorsion

ließ sich eine 61jährige Patientin Hydrocortison in das betroffene Kniegelenk injizieren. Während vor der Behandlung ebenfalls nur leichte arthrotische Veränderungen bestanden, stellten sich sechs Monate nach den intraartikulären Einspritzungen lokalisierte subchondrale Destruktionen in der Patella und im lateralen Femurkondylus dar, desgleichen nach weiteren Monaten im lateralen Tibiakondylus.
Röntgenologisch keinerlei Skelettveränderungen lagen im dritten Fall bei einem 13jährigen Mädchen vor, welches sechs Monate nach einer Distorsion des Ellenbogengelenks über Schmerzen und Schwächegefühl klagte. Eine Serie von intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen wurde verabfolgt, ohne daß eine Besserung erzielt werden konnte. Nach einem erfolglosen operativen Eingriff wurde die Serie von intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen wiederholt. Zwei Monate nach der letzten Injektion sah man im Röntgenbild eine osteolytische Destruktion im ulnaren Teil des Olecranon, aus der sich im weiteren Verlauf eine ausgesprochene osteomyelitische Destruktion entwickelte, die zu einer totalen Ankylose des Gelenkes führte.
Vierter Fall: Bei einem 20jährigen Patienten wurden nach einer konservativ versorgten und normal verheilten Radiusfraktur mehrmalig intra- und periartikuläre Kortikosteroid-Injektionen wegen Bewegungseinschränkung und Schmerzen im Handgelenk durchgeführt. Acht Wochen nach den letzten Injektionen, die klinisch eine deutliche Verschlechterung herbeiführten, fand man eine lokalisierte Knochendestruktion im ulnaren Teil des Os triquetrum.
In allen vier von SEVASTIK und LEMPERG beschriebenen Fällen kam es nach den letzten Injektionen zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes. Bakterielle Infekte ließen sich nicht nachweisen.

Insgesamt fünf weitere Fälle von aseptischen Knochennekrosen nach alleiniger intraartikulärer Kortikosteroidtherapie, auf welche jedoch nicht näher eingegangen wird, sind von ISDALE (1962) und VIRKKUNEN und Mitarbeitern (1969) erwähnt worden.

NAUMANN berichtete 1971 über schwere deformierende Gelenkveränderungen nach intraartikulärer Kortikosteroidtherapie bei einer 80jährigen Patientin. Über einen Zeitraum von drei Jahren erhielt diese Patientin insgesamt dreiundvierzig Injektionen einer Kortikosteroid-Kristallsuspension in Einzeldosen von je 20 bzw. 40 mg in ihre arthrotisch veränderten

Kniegelenke injiziert. Während subjektiv die Beschwerden nach den einzelnen intraartikulären Injektionen vorübergehend zurückgingen, konnte NAUMANN an Hand der Röntgenbilder verfolgen, wie es über osteolytische Prozesse zu einer fortschreitenden Destruktion der Kniegelenke kam.

Ein totaler Schwund ganzer Knochenabschnitte wurde bisher nur vereinzelt gesehen. JESSERER (1971, 1973) weist in seinen Veröffentlichungen auf einen von H. KAISER beobachteten Fall hin: Bei einer 55jährigen Patientin mit primär chronischer Polyarthritis kam es nach wiederholten intraartikulären Injektionen von Cortison in die Schultergelenksbereiche zu einer totalen Osteolyse der akromialen Enden beider Klavikeln. Gleichzeitig konnten ausgedehnte aseptische Knochennekrosen in beiden Humerusköpfen nachgewiesen werden.

Eine Sonderstellung nimmt der von WOLFF (1972) mitgeteilte Fall ein, bei dem es sich um die eigene Krankheitsgeschichte des Autors handelt. Wegen einer Epikondylitis ließ sich WOLFF mehrmals im Abstand von Monaten Cortison-Kristallsuspension extraartikulär – und hier liegt der Unterschied zu den oben angeführten Fällen – im Bereich des Ansatzes der Sehnen am Epikondylus injizieren. Die insgesamt verabreichte Dosis betrug 385 mg Cortison. Eine akut einsetzende Gelenksperre machte eine operative Revision des Gelenkes notwendig. Neben schon makroskopisch sichtbaren Kristallauflagerungen im Bereich der chronisch entzündlich veränderten Bezirke fanden sich histologisch Knorpelnekrosen mit Gefügelösungen, Nekrosen im Bereich der Sehnen sowie Bindegewebsproliferation und Mineralsalzablagerungen im Bereich der Synovia.

2.4.2 Hautatrophien

Weniger bedeutsam und durch eine falsche Technik möglicherweise erklärbar sind die nach intraartikulären Injektionen beobachteten Hautatrophien. Es handelte sich in diesen Fällen um Kortikosteroidgaben in kleinere Gelenke.

IUEL und KRYGER (1965) berichteten über eine 22jährige Patientin mit primär chronischer Polyarthritis, der an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 20 mg Prednisolon in das Metatarsophalangealgelenk einer Großzehe, in beide Sprunggelenke und in ein Handgelenk injiziert worden waren.

Zwei Monate später bemerkte die Patientin über dem Metatarsophalangealgelenk einen eingesunkenen Bezirk mit verstärkt pigmentierter Haut. Der Befund blieb konstant, und eine nach zwei Jahren durchgeführte Biopsie zur histologischen Untersuchung des Gewebes ergab eine Atrophie der Kutis, ein vollständiges Fehlen der Fettzellen der Subkutis sowie kleine, vorwiegend um die Gefäße gelagerte Partikel, bei denen es sich nachweislich um Kristalle handelte.

CASSIDY und BOLE (1966) sahen bei insgesamt acht Patienten Hautatrophien nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen. Die Atrophien entstanden einen Monat bis vier Monate nach Kortikosteroid-Instillation in Handgelenke, Sprunggelenke oder die Interphalangealgelenke der Hand. Es handelte sich um umschriebene Bezirke im Bereich der Injektionsstelle.

Auf Grund der Beobachtungen wird von den Autoren gefordert, bei intraartikulären Injektionen in kleinere Gelenke eine Überdehnung der Gelenkkapsel sowie eine subkutane Injektion entlang des Stichkanals zu vermeiden.

2.4.3 Gelenkinfektionen

Eine sehr ernste Komplikation stellt eine nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen auftretende septische Arthritis dar. Da Gelenkzerstörungen infolge von Infektionen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein sollen, sei nur kurz auf diesbezügliche Literatur hingewiesen.

Nach DIETRICH (1965) treten septische Gelenkkomplikationen in 0,5 bis 3,0 % der Fälle auf. Als Folge der Infektion bleibt nicht selten eine Zerstörung oder ein Funktionsverlust des Gelenkes zurück.
Unter den zahlreichen seit 1953 publizierten Fällen (HOLLANDER, 1953; KÓS und VOTIN, 1958; TONDREAU und Mitarbeiter, 1959; GOWANS und GRANIERI, 1959; MITTELMEIER, 1959; GONZENBACH, 1959; MURRAY, 1960; STELZNER, 1960; ENDLER, 1960; HOLLANDER, 1960; WILDE, 1960; KÖHLER, 1961; MAGISTRIS, 1962; HANSLIK, 1963; FRICKE, 1964; DIETRICH, 1965; BULMER, 1966; DEDERICH, 1966; BECK, 1970; SCHLACHETZKI, 1970) sind Fälle von allgemeiner Sepsis mit tödlichem Ausgang (MURRAY, 1960; KÖHLER, 1961; MAGISTRIS, 1962; HANSLIK, 1963).

Die Gelenkinfektionen entstehen durch ein Einschleppen von Keimen in die Gelenkhöhle bei der Injektion oder durch eine Reaktivierung latenter Keime bei Einspritzung des Kortikosteroids in ein infiziertes Gelenk (GOWANS und GRANIERI, 1959; FRICKE, 1964; KAISER, 1973): Exazerbationen von Gelenktuberkulosen sind bekannt geworden (MITTELMEIER, 1959; HANSLIK, 1965).

Diskutiert wird weiterhin die Infektentstehung auf hämatogenem Wege durch Keimeinbringung aus abgelegenen Foci (GOWANS und GRANIERI, 1959; ENDLER, 1960).

In der Herabsetzung der örtlichen Infektabwehr durch Instillation des Kortikosteroids ist die Ursache für die Manifestation der Gelenkinfektion zu sehen (HOLLANDER, 1960; DIHLMANN, 1965; WAGENHÄUSER, 1966; PERRET, 1969).

Ein erhöhtes Infektrisiko besteht bei Patienten, die zusätzlich längere Zeit systemisch mit Kortikosteroiden behandelt worden sind (TONDREAU und Mitarbeiter, 1959).

Auch ohne intraartikuläre Injektionen, nach alleiniger systemischer Kortikosteroidtherapie sind bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritis Gelenk-Eiterungen beobachtet worden (SHAPER und DYSON, 1955; KELLGREN und Mitarbeiter, 1958; SCHÄFER, 1959; DE ANDRADE und TRIBE, 1962; RIMOIN und WENNBERG, 1966; SAUDAN, 1972), desgleichen bei Patienten mit Lupus erythematodes und exfoliativer Dermatitis (MILLS und Mitarbeiter, 1957).

2.4.4 Komplikationsrate

In der Mehrzahl der Studien wird keine Aussage darüber gemacht, wie häufig etwa schwere Gelenkzerstörungen nach intraartikulärer Kortikosteroidanwendung – nimmt man die Gelenkzustände nach Gelenkinfektionen aus – in bezug auf die insgesamt behandelte Patientenzahl oder in bezug auf die Anzahl der verabfolgten Injektionen von den Autoren gesehen wurden.

Nach JESSERER (1971) scheint diese Frage unerheblich angesichts der Bedeutung dieser Komplikation für den betroffenen Patienten. Von KAISER

(1973) wird über "zunehmende Beobachtungen von Gelenkzerstörungen" berichtet. MILLER und RESTIFO (1966) sind überzeugt, daß die relativ geringe Zahl von Publikationen nicht das wahre Vorkommen der Kortikosteroid-Arthropathien widerspiegelt.

Die Amerikaner HOLLANDER und Mitarbeiter (1960) gaben für ihre Klinik das Risiko einer deutlichen Verschlechterung des Gelenkzustandes mit weniger als 1 % an; sie überblickten zu diesem Zeitpunkt mehr als 100 000 intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen an mehr als 4000 Patienten. In einzelne Gelenke sollen Steroide bis zu 147mal instilliert worden sein.

1965 erklärte HOLLANDER diesen Prozentsatz für inzwischen 150 000 intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen an mehr als 5000 Patienten als weiterhin gültig.

Auf andere konkrete Zahlenangaben über die Häufigkeit dieser bedeutsamen Komplikation kann nicht verwiesen werden.

Es sahen sich jedoch verschiedene Autoren durch die zunehmenden Berichte über schwere Gelenkdestruktionen veranlaßt, ihre positiven Erfahrungen mit der intraartikulären Anwendung von Kortikosteroiden bekanntzugeben.

In Dänemark wurden an der Klinik von STRANDBERG (1964) in sieben Jahren 5278 Patienten mit insgesamt 32 767 intraartikulären Injektionen behandelt. Bis auf kurzfristige lokale Reizerscheinungen in Form von geringem Schmerz, von Wärme- und Spannungsgefühl, auftretend bei 3 bis 4 auf 1000 Injektionen, wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. STRANDBERG (1964) betrachtet die publizierten Fälle von Gelenkzerstörungen als "isolated cases".

Weitere Berichte aus anderen Kliniken über Erfahrungen mit intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen an nur annähernd großem Patientengut wie dem von HOLLANDER (1965) und STRANDBERG (1964) liegen nicht vor. Auch bleibt bei der Mehrzahl der angeführten Studien die Frage offen, über welchen Zeitraum und mit welchen diagnostischen Mitteln die Patienten nachuntersucht wurden.

In einer deutschen Rheumaklinik führte MIEHLKE (1964) 752 intraartikuläre Triamcinolon-Injektionen an einer nicht genannten Zahl von Patienten

durch, ohne schwerwiegende Folgen zu beobachten; es kam lediglich in 2 % der Fälle zu vorübergehenden lokalen Reizerscheinungen.

Ein entsprechendes Ergebnis veröffentlichte THUMB (1968) aus Wien. THUMB weist darauf hin, daß einige seiner Patienten innerhalb von zehn Jahren bis zu 80 intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen in ein und dasselbe Gelenk mit gutem Erfolg bekommen haben.

KEAGY und KEIM (1967) erstatteten über die Behandlung von 123 Patienten mit lokalen Kortikosteroid-Injektionen Bericht. 29 an rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis leidende Patienten hatten zwischen fünf und vierunddreißig Triamcinolon-Injektionen in ein und dasselbe Gelenk erhalten; insgesamt wurden diese 29 Patienten mit 498 intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen behandelt. Wie die Autoren betonen, traten weder Steroid-Arthropathien auf noch waren lokale Reizerscheinungen zu verzeichnen.

Drei deutsche Autoren betonen in Kenntnis möglicher schwerwiegender Komplikationen ausdrücklich, daß es zu keinen aseptischen Knochennekrosen infolge der intraartikulären Kortikosteroidtherapie kam, und verweisen auf die von ihnen durchgeführte Zahl von Injektionen:
RAU (1969) überblickt 690 Gelenkinjektionen an 36 Patienten; RISSE (1971) 235 Gelenkinjektionen an 91 Patienten und KRAUSE (1971) 3360 intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen an 991 Patienten.

2.5 Gelenkschäden nach allgemeiner Kortikosteroidtherapie

Parallel zu den Gelenkzerstörungen nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen infolge von aseptischen Knochennekrosen wurden Gelenkveränderungen bei Patienten beobachtet, welche wegen verschiedenster Erkrankungen systemisch mit Kortikosteroiden behandelt worden waren.

Als erste berichteten 1957 PIETROGRANDI und MASTROMARINO (zitiert nach FISHER und BICKEL, 1971) von einer Gelenkdestruktion nach oraler Kortikosteroidgabe. Ein 43jähriger, an Pemphigus leidender Patient hatte vier Jahre lang täglich 100 mg Cortison zu sich genommen, als es durch aseptische Knochennekrosen zur Zerstörung des linken Hüftgelenks kam.

1960 beschrieben die Amerikaner HEIMANN und FREIBERGER vier Fälle von aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroid-Langzeittherapie: Zu doppelseitiger Femurkopfnekrose kam es bei einer 64jährigen Patientin mit Erythema multiforme bullosum und bei einem 36jährigen Patienten mit multipler Sklerose; zusätzlich zu einer partiellen Humeruskopfnekrose bei einem 43jährigen Patienten mit Pemphigus und einer 59jährigen, wegen thrombozytopenischer Purpura behandelten Patientin.

Es folgten weitere Publikationen über aseptische Osteonekrosen bei verschiedenen, normalerweise nicht mit Knochen- und Gelenkbefall einhergehenden Erkrankungen; vorwiegend handelte es sich um Erkrankungen aus dem Bereich der Dermatologie (SWEETNAM und Mitarbeiter, 1960; BOKSENBAUM und MENDELSON, 1963; MEYER und Mitarbeiter, 1963; SUTTON und Mitarbeiter, 1963; BURROWS, 1965; EPSTEIN und Mitarbeiter, 1965; MILLER und RESTIFO, 1966; KLÜMPER und Mitarbeiter, 1967; FISHER und BICKEL, 1971).

1964 berichtete der Schweizer Pathologe UEHLINGER über kortikosteroidbedingte aseptische Knochennekrosen bei einer 76jährigen Patientin, die wegen einer trhombozytopenischen Purpura innerhalb von drei Monaten mit insgesamt 3675 mg Prednison behandelt worden war. Zwei Monate später verstarb die Patientin. Die Sektion ergab neben anderen Befunden frische aseptische Knocheninfarkte in beiden Humeri, Femora und Tibiae. Gelenkverformungen lagen nicht vor, da es sich offensichtlich um einen Frühbefund handelte.

UEHLINGER hält es auf Grund eingehender Untersuchungen an diesem Fall für wahrscheinlich, daß den aseptischen Knochennekrosen schwere Durchblutungsstörungen zugrunde liegen. Die Knochennekrosen seien als Vorläufer der schweren Gelenkdestruktionen, die auch als akute Charcot-Gelenke bezeichnet würden, zu betrachten.

Nach Nierentransplantationen sind unter der postoperativen Immunsuppression mit Kortikosteroiden von VELAYOS und Mitarbeitern (1966) zwei Fälle von aseptischen Knochennekrosen bei jugendlichen Patienten beobachtet worden. Ein 15jähriges Mädchen entwickelte unter der hochdosierten Prednison-Therapie nach fünf Monaten eine einseitige Hüftkopfnekrose; bei einem 16jährigen Mädchen kam es nach sieben Monaten zu Knochennekrosen mit Deformierungen beider Hüftköpfe. Beide Patientinnen erhielten anfänglich 200 mg Prednison pro Tag, die Dosis wurde

langsam reduziert auf 30 mg pro Tag.

Zuvor hatten bereits STARZL und Mitarbeiter (1964) sowie JONES und Mitarbeiter (1965 c) auf das Auftreten von aseptischen Knochennekrosen unter hochdosierter Kortikosteroidtherapie nach Nierentransplantationen hingewiesen.

BRAVO und Mitarbeiter (1967) fanden unter sechzig Patienten mit einem Nieren-Homotransplantat und einer Überlebensdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung von durchschnittlich 491 Tagen fünf Fälle von aseptischen Knochennekrosen. Auffällig war, daß die fünf Patienten einer Gruppe angehörten, in welcher vergleichsweise besonders hohe Prednison-Dosen zur Anwendung gekommen waren.

Auch HALL und Mitarbeiter (1969) bringen sechs beobachtete Fälle von aseptischen Knochennekrosen nach Nierentransplantationen mit der postoperativen Anwendung von Prednison in Verbindung.

CRUESS und Mitarbeiter (1968) führten zwischen 1963 und 1967 siebenundsiebzig Nierentransplantationen durch. Bei zehn von siebenundzwanzig Patienten mit einer Überlebenszeit von sechs Monaten oder mehr traten aseptische Knochennekrosen unter der postoperativen Immunsuppression mit Prednison auf. Betroffen waren von den Osteonekrosen überwiegend die Hüftgelenke, daneben die Schulter- und Kniegelenke.

1972 wurden diese Angaben von CRUESS erweitert; von insgesamt siebenundsiebzig Patienten mit einer sechsmonatigen Überlebenszeit nach einer Organtransplantation entwickelten siebenunddreißig Patienten aseptische Knochennekrosen. Dabei war eine Beziehung zur Kortikosteroid-Menge, insbesondere zu der Anzahl der Spitzengaben, nicht jedoch zur Anzahl der Diabysen, zum Alter der Patienten oder zum Geschlecht erkennbar.

Eine schwere doppelseitige Kniegelenkdestruktion beobachteten AICHROTH und Mitarbeiter (1971) bei einem 64jährigen Patienten nach einer Nierentransplantation.
Der Patient war postoperativ mit 100 mg Prednison pro Tag behandelt worden. Innerhalb der ersten vier Wochen senkte man die Tagesdosis auf 50 mg. Um in der zehnten Woche eine Abstoßung des Transplantates zu verhindern, mußten kurzfristig 200 mg Prednison pro Tag verabreicht werden. Bereits zwei Monate nach der Operation klagte der Patient über Schmerzen in beiden Kniegelenken, nach weiteren fünf Monaten traten

Kniegelenkergüsse auf. Man punktierte mehrmals und injizierte in beide Gelenke ein einziges Mal im Anschluß ein Kortikosteroid. Eine Besserung wurde nicht erzielt. Die Röntgenaufnahmen zeigten weder in den Kniegelenken noch in anderen Gelenken pathologische Veränderungen.
Klinisch verschlechterte sich der Zustand rasch, und achtzehn Monate nach erfolgter Transplantation war der Patient wegen heftigster Schmerzen in den Kniegelenken unfähig zu stehen. Bei der Untersuchung fand man beidseitig Kniegelenkergüsse, schmerzhafte Bewegungseinschränkung und ausgeprägte Krepitation. Röntgenologisch lag jetzt eine ausgedehnte doppelseitige Kniegelenkzerstörung vor.

Die operative Versorgung des Patienten mit einer einseitigen Arthrodese ermöglichte den Einblick in eines der zerstörten Kniegelenke. Die Gelenkflächen von Femur und Tibia waren zerstört, großflächig fehlte der Gelenkknorpel. Zahlreiche freie Gelenkkörper befanden sich in der Gelenkhöhle. Die Synovialhaut war entzündlich verändert und wucherte.
Histologisch wurden ausgedehnte aseptische Nekrosen des subchondralen Knochens bis in das Mark hinein nachgewiesen. Gesundes Knorpelgewebe von osteochondralen Fragmenten, die im Knochen oder der Synovialhaut feststeckten, war proliferiert und deckte freiliegende nekrotische Knochenteile ab.

HARRINGTON und Mitarbeiter (1971) veröffentlichten eine interessante Studie über aseptische Knochennekrosen nach Organtransplantationen. Sie verglichen zwei Gruppen von Patienten, die nach einer oder mehreren Nierentransplantationen in jeder Beziehung gleichartig behandelt worden waren, different war allein die Dosierung des postoperativ verabreichten Kortikosteroids.
Die erste Gruppe umfaßte 50 Patienten und insgesamt 68 Nierentransplantationen. Mit einer durchschnittlichen Gesamtmenge von 2960 mg Prednison waren die Patienten dieser Gruppe postoperativ in den ersten drei Wochen behandelt worden. 16 Patienten entwickelten aseptische Knochennekrosen. Die Osteonekrosen traten auf an den Hüft-, Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenken, an Handwurzelknochen und am Sprungbein.

Die zweite Gruppe bestand aus 101 Patienten, denen insgesamt 136 Nieren übertragen worden waren. Hier betrug die durchschnittliche Gesamtmenge an Prednison in den ersten drei Wochen nach der Transplantation 1180 mg. Bei einer im Vergleich zur ersten Gruppe genau doppelten

Anzahl von Transplantationen kam es nur in 2 Fällen zum Auftreten aseptischer Knochennekrosen.
Es ließ sich ersehen, daß die Patienten mit wiederholten Organübertragungen sowie die Patienten mit heftigen Abstoßungsreaktionen, die vergleichsweise mehr Kortikosteroide benötigten, häufiger betroffen waren von den Osteonekrosen.

Aus einer deutschen Klinik wurde von RODEGERDTS (1969) über eine im Kindesalter nach Kortikosteroid-Langzeittherapie aufgetretene aseptische Hüftkopfnekrose berichtet. Ein 12jähriges Mädchen erhielt wegen einer Colitis ulcerosa innerhalb von vierzehn Wochen 2300 mg Prednisolon oral appliziert. Zwei Monate nach Behandlungsbeginn fiel ein hinkender Gang des Kindes auf, nach drei weiteren Monaten wurde eine fortgeschrittene einseitige Hüftkopfnekrose diagnostiziert.

Einen kausalen Zusammenhang zwischen systemisch verabreichten Kortikosteroiden und dem Auftreten von aseptischen Knochennekrosen mit nachfolgenden, meist schweren Gelenkdestruktionen sehen verschiedene Autoren auch bei Erkrankungen, die primär Knochen und Gelenke betreffen. Dazu muß gesagt werden, daß ohne jegliche Anwendung von Kortikosteroiden bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritis (EDSTRÖM, 1961; ISDALE, 1962; STOREY, 1968; VIRKKUNEN und Mitarbeiter, 1969), mit Osteoarthritis (MURRAY, 1960; SWEETNAM und Mitarbeiter, 1960; ISDALE, 1962), mit Osteoarthrosis (STOREY, 1968) und mit Lupus erythematodes (VELAYOS und Mitarbeiter, 1966) aseptische Knochennekrosen vorkommen können.

JESSERER (1973) nimmt an, daß "mehrere Momente zusammenwirken, die zwar zum Großteil auf bestimmte Cortisoneffekte zurückgehen, die aber sicherlich zum Teil auch den behandelten Gelenkkrankheiten – wie etwa einer progredient chronischen Polyarthritis – entspringen".

1960 wurde von SWEETNAM und Mitarbeitern auf den Fall einer schmerzlosen Fraktur im Bereich des Femurkopfes mit Dislokation des Fragmentes nach oraler Prednisolon-Therapie aufmerksam gemacht. Es handelte sich um einen 51jährigen Patienten mit einer Arthrosis deformans in dem betroffenen Gelenk.

MURRAY (1960) gab einen Fall von einer Hüftgelenkzerstörung bei einer

69jährigen Patientin mit Osteoarthritis sowie zwei Fälle von Gelenkdestruktion bei primär chronischer Polyarthritis bei einer 36jährigen und einer 80jährigen Patientin bekannt. In allen drei Fällen macht der Autor eindeutig oral applizierte Kortikosteroide für diesen Verlauf verantwortlich.

1962 erklärte der Schwede EDSTRÖM, daß bei der primär chronischen Polyarthritis unter langfristiger Kortikosteroidanwendung schwere Zerstörungen des Femurkopfes häufiger vorkämen, und verwies auf eigene Beobachtungen. Eine Einbeziehung des Hüftgelenks in dieses Krankheitsbild sei vor der Zeit der Steroidtherapie selten gewesen.

Auch SUTTON und Mitarbeiter (1963) führen drei von ihnen beschriebene Fälle von aseptischen Knochennekrosen bei primär chronischer Polyarthritis auf die Langzeittherapie mit Kortikosteroiden zurück. Zu erwähnen ist, daß in zwei Fällen die orale Kortikosteroidtherapie durch wenige intraartikuläre Injektionen ergänzt wurde.

JONES und Mitarbeiter (1965 c) berichteten über eine aseptische Knochennekrose bei einem Kind, das an juveniler rheumatoider Arthritis litt. Unmittelbar vor der Kortikosteroidbehandlung angefertigte Röntgenaufnahmen der Hüftgelenke zeigten keinerlei pathologische Veränderungen. Zwei Monate nach Beginn der Kortikosteroidtherapie stellte sich im Röntgenbild eine aseptische Nekrose der rechten Femurkopfepiphyse dar.

RÜTT (1966) fand bei der Untersuchung von sechzig Patienten mit primär chronischer Polyarthritis in 10 % der Fälle eine doppelseitige Femurkopfnekrose; alle von den Osteonekrosen betroffenen Patienten hatten über viele Monate höhere Dosen Cortison parenteral appliziert bekommen.

In einem Rheuma-Forschungsinstitut in Prag wurden von LENOCH und Mitarbeitern (1968) Fälle von aseptischen Knochennekrosen bei primär chronischer Polyarthritis untersucht; diese Autoren kamen zu folgendem Ergebnis: Von 215 Patienten mit einer Hüftkopfnekrose waren 117, also mehr als 50 %, niemals mit Kortikosteroiden behandelt worden. LENOCH und Mitarbeiter haben aber den Eindruck, daß die Fälle von Osteonekrosen, in denen Kortikosteroide angewandt wurden, schwerer verlaufen und oft mit einer Osteolyse vergesellschaftet sind.

BULMER (1972) wies auf vier Fälle von Hüftgelenkzerstörung nach oraler Kortikosteroidtherapie hin. Drei Patienten waren wegen der Grundleiden Osteoarthritis, Lupus erythematodes und Polymyositis, der vierte Patient wegen einer Hydrocephalie mit Prednison behandelt worden. Die Tagesdosen lagen in allen vier Fällen unter 15 mg Prednison. Innerhalb von zwölf Monaten entstanden die Gelenkveränderungen, sie schienen erst nur das Knorpelgewebe zu betreffen, bevor sie mit aseptischen Knochennekrosen ihren Fortgang nahmen.

DUBOIS und COZEN (1960) kennen für ihre elf Fälle von aseptischen Femurkopfnekrosen bei Lupus erythematodes einen Zusammenhang mit der Kortikosteroidtherapie ab, obwohl fünf der elf Patienten bei Befunderhebung mit Kortikosteroiden behandelt wurden und weitere fünf zu einem früheren Zeitpunkt mit Kortikosteroiden behandelt worden waren. Nur ein Patient stand nie unter einer Kortikosteroidmedikation.

RUDERMAN und McCARTY (1964) diskutieren an Hand eines von ihnen beobachteten Falles – es handelte sich dabei um eine 32jährige Patientin mit Lupus erythematodes, die während einer zehnjährigen systemischen Behandlung mit verschiedenen Kortikosteroiden in sechs Gelenken aseptische Knochennekrosen entwickelt hatte – den Einfluß der Kortikosteroide auf diese Komplikation.

Von MILLER und RESTIFO (1966) sowie von VELAYOS und Mitarbeitern (1966) wird auf Grund eigener Beobachtungen von Osteonekrosen bei Lupus erythematodes ein Zusammenhang als wahrscheinlich angesehen. In einem von VELAYOS und Mitarbeitern beobachteten Fall waren niemals Kortikosteroide zur Anwendung gekommen.

FISHER und BICKEL (1971) berichteten über zwölf der Kortikosteroidtherapie anzulastende Fälle von aseptischen Knochennekrosen bei Lupus erythematodes. Darunter war ein 15jähriger Patient, der nach dreijähriger Einnahme von täglich 40 bis 60 mg Prednison erst eine einseitige dann eine doppelseitige Hüftkopfnekrose entwickelte.
Außerdem wurde von den Autoren auf sechs sich relativ rasch nach Beginn der Kortikosteroidanwendung entwickelnde Fälle von aseptischen Knochennekrosen bei primär chronischer Polyarthritis aufmerksam gemacht.

3. KASUISTIK

Fall Nr. 1: Patientin P., M.

Eine 62jährige Patientin litt seit Oktober 1970 an wechselnden, jedoch allmählich zunehmenden Beschwerden im linken Kniegelenk. Die Beschwerden traten besonders bei Belastung des Gelenkes, aber auch in Ruhe auf. Von dem behandelnden Arzt wurden der Patientin Schlammpackungen, Kurzwelle und Ichthyol-Salbenverbände verordnet. Zur Unterstützung der Therapie führte die Patientin Kuraufenthalte in einem niedersächsischen Heilbad für degenerative und rheumatische Gelenkerkrankungen durch. Zu einer Besserung der Beschwerden kam es immer nur kurzfristig.

Im Oktober 1971 begann deshalb der Arzt eine örtliche Behandlung mit Kortikosteroiden. Zuvor ließ er Röntgenaufnahmen vom linken Kniegelenk anfertigen; sie zeigten eine leichte Arthrosis deformans (diese Aufnahmen liegen nicht vor). Ein- bis dreimal in der Woche erhielt die Patientin Kortikosteroide in das linke Kniegelenk instilliert. Insgesamt wurden zwischen Oktober 1971 und Dezember 1971 zwanzig bis fünfundzwanzig intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen durchgeführt.

Nach den ersten Injektionen gingen die Schmerzen im Gelenk deutlich zurück, nahmen jedoch im weiteren Verlauf wieder zu, so daß die Patientin nach Abschluß der Behandlung unter heftigeren Beschwerden litt als zuvor.

Zur Abklärung der unvermindert anhaltenden Beschwerden wurde das linke Kniegelenk im Januar 1972 erneut röntgenologisch untersucht. Jetzt stellte sich im Bereich des medialen Femurkondylus ein Knorpeldefekt mit subchondralen Aufhellungen dar (Abb. 1 und Abb. 2).

Die Diagnose des behandelnden Arztes lautete Osteochondritis dissecans. Der Patientin wurde das Tragen einer Kniekappe empfohlen.

Da die Schmerzen im Kniegelenk an Intensität zunahmen und sich eine Bewegungseinschränkung einstellte, wurde die Patientin im Juni 1972 zu einer stationären Weiterbehandlung in die orthopädische Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses überwiesen.

Abb. 1

Knorpeldefekt im Bereich des medialen Femurkondylus (a.p. Ansicht).

Abb. 2

Knorpeldefekt im Bereich des medialen Femurkondylus (seitliche Ansicht).

Abb. 3

Schwerer Defekt im Bereich des medialen Femurkondylus bei der Kontrolle im Juni 1972 (a. p. Ansicht).

Abb. 4

Schwerer Defekt im Bereich des medialen Femurkondylus bei der Kontrolle im Juni 1972 (seitliche Ansicht).

Auf den Röntgenaufnahmen des Kniegelenkes, die bei der Aufnahme der Patientin angefertigt wurden, ließ sich jetzt ein schwerer Defekt im Bereich des medialen Femurkondylus nachweisen. An der gegenüberliegenden Tibiagelenkfläche zeichneten sich ebenfalls Knorpelveränderungen ab. Der Gelenkspalt war insgesamt verschmälert (Abb. 3 und Abb. 4).

Am 5. Juni 1972 wurde das linke Kniegelenk operativ revidiert. Der mediale Meniskus wies erhebliche degenerative Veränderungen und eine Lockerung im Bereich seiner vorderen Befestigung auf. Die Knorpeldefekte am medialen Femurkondylus erstreckten sich über die gesamte Belastungsfläche, nur am Rande war ein schmaler Knorpelsaum stehengeblieben. Im oberen Recessus steckte ein losgelöstes Knorpelstück des medialen Femurkondylus. Die Gelenkfläche der Tibia wies Knorpeldefekte im medialen Bereich auf, welche allerdings makroskopisch den bei einer Arthrosis deformans auftretenden Defekten entsprachen. Im Verlauf der Operation wurden der mediale Meniskus und das losgelöste Knorpelstück des Femurkondylus entfernt, der Defekt am Femurkondylus wurde angefrischt und angebohrt (Abb. 5).

Abb. 5 Operationsbild. Deutlich erkennbar ist der Defekt im Bereich des medialen Femurkondylus.

Mehrere Gewebsproben wurden histologisch untersucht und zeigten:

1. eine leicht entzündliche Reizung der Synovia mit proliferativen Veränderungen.
2. Knorpelgewebe mit Perichondrium; am Übergang des perichondralen Bindegewebes zum eigentlichen Knorpelgewebe kleinherdige Nekrosen ohne zelluläre Randreaktionen.
3. Knorpelgewebsteile mit daran haftendem Knochengewebe, welches fettreiches Mark besaß. In einigen Bereichen Proliferation des Knorpels ohne Zeichen einer entzündlichen Infiltration.

Fall Nr. 2: Patientin W., M.-L.

Eine 72jährige Patientin klagte seit 1969 über starke Beschwerden im linken Hüftgelenk. Zu dieser Zeit angefertigte Röntgenaufnahmen vom linken Hüftgelenk demonstrieren das Vorliegen einer Arthrosis deformans (Abb. 6).

Die Behandlung der Patientin beschränkte sich bis 1971 auf physikalische Maßnahmen. Im Juli 1971 wurde eine Therapie mit intraartikulären Kortikosteroidinjektionen begonnen. Mehrmals im Monat erhielt die Patientin ein Kortikosteroid in das linke Hüftgelenk instilliert, und der Rückgang der Beschwerden sprach für den Erfolg dieser Behandlung.

Die Besserung war jedoch von kurzer Dauer, und es stellte sich bald eine erhebliche Verstärkung der Beschwerden ein.

Im Juli 1972 wurde der Zustand des linken Hüftgelenkes röntgenologisch kontrolliert. Hierbei zeigte sich, daß es infolge von Knochennekrosen zu einer völligen Auflösung des Femurkopfes gekommen war (Abb. 7).

Abb. 6 Verschmälerung des Gelenkspaltes im linken Hüftgelenk und Verdichtung des Oberschenkelkopfes.

Abb. 7 Der Oberschenkelkopf hat sich völlig aufgelöst, der Schenkelhals steht in der Gelenkpfanne.

Fall Nr. 3: Patientin F., H.

Bei einer 64jährigen Patientin bestanden seit etwa zweieinhalb Jahren zunehmende Beschwerden im linken Hüftgelenk. Mit der angewandten physikalischen Therapie konnte keine anhaltende Linderung der Beschwerden erreicht werden. Deshalb erschien die lokale Anwendung von Kortikosteroiden indiziert.

Innerhalb eines halben Jahres wurden sechs intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen in das linke Hüftgelenk verabreicht. Nach den ersten Injektionen gingen die Schmerzen deutlich zurück, nach der letzten intraartikulären Injektion kam es jedoch zu einer stürmischen Verschlechterung des Gelenkzustandes. Die Patientin wurde daraufhin zur weiteren Behandlung in das Rudolf-Virchow-Krankenhaus eingewiesen. Auf den Röntgenaufnahmen war das Vorliegen einer Femurkopfnekrose links zu erkennen (Abb. 8 und Abb. 9).

Die Patientin wurde operiert und mit einer Total-Endoprothese nach Thomsen-Brunswik versorgt (Abb. 10).

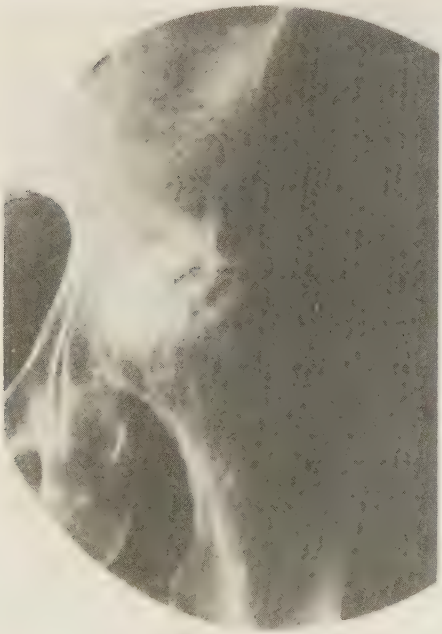

Abb. 8

Hüftkopfnekrose im cranialen Anteil des linken Oberschenkelkopfes.

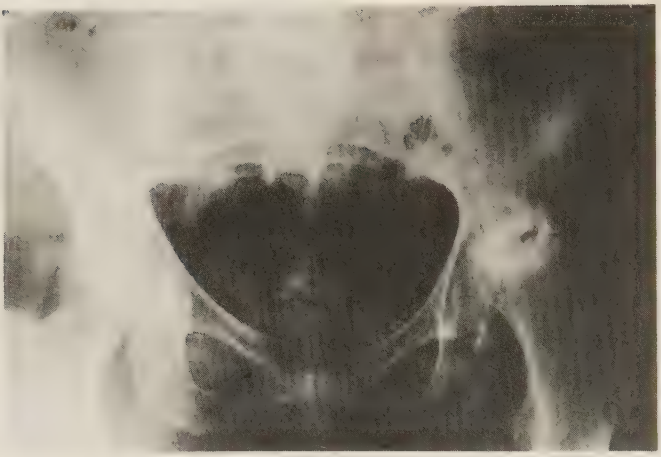

Abb. 9 Der Defekt im cranialen Anteil des Oberschenkelkopfes ist auf der Übersichtsaufnahme deutlich erkennbar.

Abb. 10

Total-Endoprothese nach Thomsen-Brunswik.

Es stellte sich heraus, daß die anfänglichen Beschwerden auf ein dysplastisches linkes Hüftgelenk mit beginnender Coxarthrose zurückzuführen waren. Bei einer Steilstellung des Oberschenkelhalses wurde der Oberschenkelkopf nur partiell von der Pfanne überdacht.

Auf Grund dieser Tatsache kann die Hüftkopfnekrose in diesem Fall nur als ein sekundärer Befund gewertet werden.

Die histologische Untersuchung von Gewebsproben bestätigte das Vorliegen einer ausgeprägten Coxarthrose mit einem Umbau des Fermurkopfes. In den Umbauzonen fanden sich Bezirke, in denen das Knochengewebe nekrotisch geworden war.

Fall Nr. 4: Patientin S., E.

Eine 42jährige Patientin zog sich im Mai 1972 bei einem Sturz auf das rechte Kniegelenk eine Distorsion zu. Die Patientin wurde entsprechend behandelt, und die akuten Beschwerden gingen zurück, schmerzfrei aber wurde sie nicht.

Gegen die Schmerzen erhielt die Patientin nun ein Kortikosteroid intraartikulär in das rechte Kniegelenk injiziert, zuerst im Abstand von zwei, später im Abstand von sechs Wochen; insgesamt waren es sieben bis acht intraartikuläre Injektionen. Da die Kortikosteroidbehandlung nicht zu dem erwarteten Erfolg führte, wurde die Patientin unter dem Verdacht auf eine Meniskusläsion zur stationären Behandlung in die orthopädische Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses eingewiesen. Hier wurde die Patientin operiert.

Mit Eröffnung des Gelenkes zeigte sich, daß der mediale Meniskus intakt war. Am medialen Femurkondylus dagegen wurde ein kreisförmiger nekrotischer Bezirk gefunden, der außerhalb der Hauptbelastungsfläche am Übergang zur Inzisur lag und einen Durchmesser von etwa 2 cm besaß. Das nekrotische Material wurde entfernt.

Bei der histologischen Untersuchung wurden nekrobiotische Knochenfragmente gefunden; die Synovialinnenhaut wies leichte entzündliche Zellreaktionen auf.

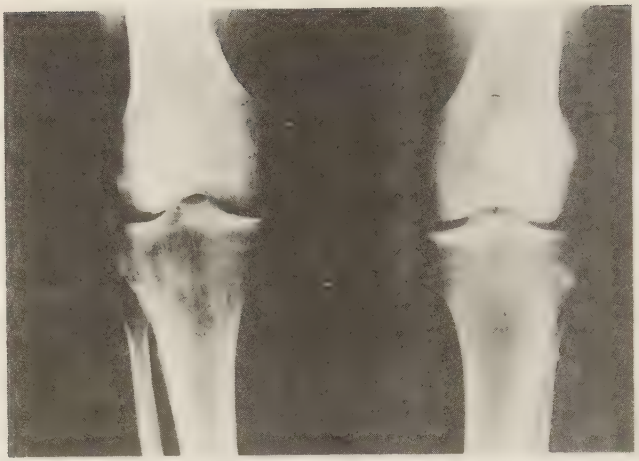

Abb. 11 Rechtes Kniegelenk: Subchondrale Aufhellung im Bereich des medialen Femurkondylus (a. p. Ansicht).

Abb. 12

Rechtes Kniegelenk: Subchondrale Aufhellung im Bereich des medialen Femurkondylus (seitliche Ansicht).

Die unter der Operation entdeckte Nekrose im Bereich des medialen Femurkondylus war auf den präoperativen Röntgenaufnahmen nur schwer zu erkennen. In Kenntnis des Defektes ließ sich jedoch eine leichte subchondrale Aufhellung in diesem Bezirk nachweisen (Abb. 11 und Abb. 12).

Fall Nr. 5: Patientin O., E.

Eine 69jährige Patientin klagte im März 1972 über Schmerzen im rechten Hüftgelenk. Eine allmähliche Zunahme der Beschwerden war in den folgenden Monaten zu verzeichnen. Auf dem Röntgenbild ließen sich Veränderungen im Sinne einer Arthrosis deformans nachweisen (Abb. 13).

Ende des Jahres 1972 wurde eine örtliche Kortikosteroidbehandlung durchgeführt. Die Patientin erhielt fünf bis sechs intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen in das schmerzende rechte Hüftgelenk. Mit den ersten intraartikulären Injektionen wurde eine Besserung erzielt, nach Abschluß der Behandlung stellte sich jedoch eine schlagartige Verschlechterung des Gelenkzustandes mit heftigsten Schmerzen ein.

Es erfolgte die Einweisung der Patientin in das Rudolf-Virchow-Krankenhaus zur Operation.
Röntgenologisch stellte sich jetzt eine beginnende Hüftkopfnekrose rechts bei ausgeprägter Coxarthrose im rechten Hüftgelenk dar. Im Vergleich zu dem Röntgenbefund, der vor der Kortikosteroidbehandlung erhoben wurde, handelte es sich um eine ausgeprägte Zunahme der Gelenkdestruktion (Abb. 14).

Die operative Versorgung der Patientin erfolgte mit einer Total-Endoprothese nach Thomsen-Brunswik (Abb. 15). Während der Operation wurde Gewebe für eine histologische Untersuchung entnommen. Gewebenekrosen konnten nachgewiesen werden. In der Gelenkkapsel fanden sich Einlagerungen von Kristallen.

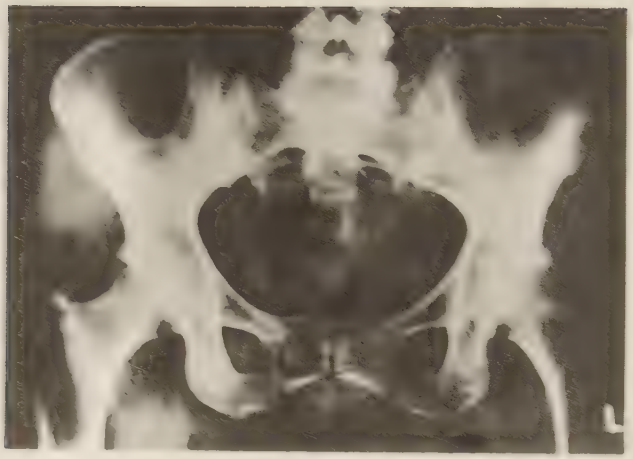

Abb. 13: Geringe Arthrosis deformans der Hüftgelenke (Übersichtsaufnahme).

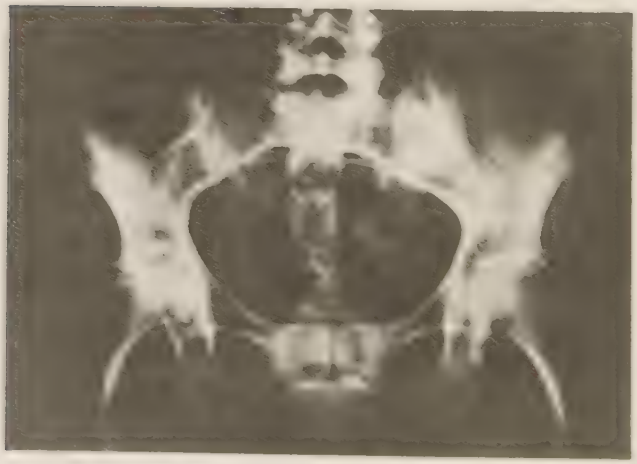

Abb. 14: Deutliche Ausbildung einer Hüftkopfnekrose rechts (Übersichtsaufnahme).

Abb. 15 Operative Versorgung der Hüftkopfnekrose rechts mit einer Total-Endoprothese nach Thomsen-Brunswik.

4. DISKUSSION

4.1 Stellungnahme zu den eigenen Fällen

Die hier geschilderten Krankheitsgeschichten der fünf Patienten lassen sich zuordnen zu den Fällen, die in der Literatur beschrieben wurden. Bei drei Patienten lag als Grundkrankheit eine Arthrosis deformans des Hüftgelenkes vor, bei einer Patientin eine Arthrosis deformans des Kniegelenkes und bei einer Patientin eine Distorsion des Kniegelenkes.

Damit handelt es sich in vier Fällen um eine degenerative Gelenkerkrankung, im fünften Fall um den Zustand nach einem leichten Trauma.

Eine größere Anzahl von intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen erhielt die Patientin P. (Nr. 1), es waren über zwanzig Injektionen. Sie entwickelte eine Osteochondritis dissecans; einen Gelenkschaden, der durch intraartikuläre Anwendung von Kortikosteroiden verursacht werden kann (JESSERER, 1971) und deshalb als Folge der Injektionen zu deuten ist.

Die anderen vier Patienten erhielten sechs- bis achtmal eine Kortikosteroid-Kristallsuspension intraartikulär instilliert. Im Fall der Patientin W. (Nr. 2) kam es im Anschluß an eine aseptische Hüftkopfnekrose zu einer völligen Auflösung des Hüftkopfes. Von JESSERER (1971, 1973) wurde eine derartige totale Osteolyse nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen beschrieben und ist zuvor erwähnt worden (s. S. 22).

Histologische Untersuchungen intraoperativ entfernter Gewebsproben bestätigen bei allen vier operierten Patienten den röntgenologischen Verdacht auf das Vorliegen aseptischer Knorpel- und Knochennekrosen.

Eine proliferative, leicht entzündliche Reizung zeigten die Gelenkschleimhäute der Patientin P. (Nr. 1) und der Patientin S. (Nr. 4). In der Gelenkkapsel der Patientin O. (Nr. 5) konnten Einlagerungen von Kristallen nachgewiesen werden, bei welchen es sich wohl um nicht resorbierte Reste der Kortikosteroid-Kristallsuspensionen handelte.

Der Nachweis von Kristallen nach intraartikulären Kortikosteroid-Injek-

tionen ist kein seltener Befund. EICHLER (1969) wies darauf hin, daß er vier Wochen nach Gabe einer Kortikosteroid-Kristallsuspension in der Gelenkschleimhaut Granulome mit zahlreichen Kristallen fand. BINZUS (1971) konnte in der Synovia von zuvor mit Kortikosteroiden behandelten Gelenken schleimige Ablagerungen sichtbar machen, welche sich als ungelöste Kristallsuspensionen herausstellten.

Wie bereits berichtet, sind Kortikosteroidkristalle in der Haut Monate (GOLDMAN und Mitarbeiter, 1952) bis Jahre (GOLDMAN, 1962) nach intrakutanen Injektionen nachgewiesen worden, und erst mit ihrem Verschwinden hatten sich die Hautveränderungen zurückgebildet.

4.2 Überlegungen zur Entstehung von aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroiden

Auf welcher Ursache beruhen die aseptischen Knochennekrosen nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen? Zahlreiche Autoren sind sich einig, daß die kortikosteroidbedingten Gelenkschäden, zu denen JESSERER (1971) aseptische Knochennekrosen, totale Osteolysen, dissezierende Osteochondrosen und Gelenkkapselveränderungen zählt, sowohl durch allgemeine als auch durch intraartikuläre Anwendung der Kortikosteroide verursacht werden können (SWEETNAM, 1960; SWEETNAM und Mitarbeiter, 1960; MURRAY, 1960; DIHLMANN, 1965; ELLEGAST, 1965; MILLER und RESTIFO, 1966; SUTTON, 1968; JESSERER, 1971; WOLFF, 1972; KAISER, 1973).

4.2.1 "Gefäßtheorie"

JESSERER (1973) ist überzeugt, daß den aseptischen Knochennekrosen pathogenetisch "eine lokale Ernährungsstörung zugrunde" liegt. KAISER (1973) erklärt zur Pathogenese der aseptischen Knochennekrosen, daß man heute "allgemein" annähme, "daß es sich ursächlich um Gefäßverschlüsse" handele.

Auffällig ist, daß sämtliche nun folgenden pathogenetischen Vorstellungen, welche die Gefäßtheorie – wie sie kurz genannt werden soll –

stützen, auf Untersuchungsbefunden beruhen, die nach systemischer und nicht nach intraartikulärer Kortikosteroidtherapie erhoben wurden.

4.2.1.1 Perivaskuläres Ödem

In dem von UEHLINGER (1964) untersuchten Fall von aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroid-Gaben sprachen mehrere Faktoren für die Annahme, daß den kortikosteroidbedingten Knochennekrosen schwere Durchblutungsstörungen zugrunde liegen. Dazu gehörten: die Lage der Nekrosefelder in der Endstrombahn der intraossären Arterien, die Verschonung der subkortikalen Abschnitte in den Metaphysen – sie werden von den Periostgefäßen mit Blut versorgt –, die Ausdehnung der epiphysären Infarkte bis an den Gelenkknorpel sowie eine Randhyperämie und Randblutungen.

Den Nachweis intrakanalikulärer Gefäßverschlüsse konnte UEHLINGER nicht erbringen. UEHLINGER hält es für möglich, daß ein perivaskuläres Ödem mit nachfolgender Gefäßkompression die Knocheninfarkte verursacht, die Ischämie demnach funktionell bedingt ist.

4.2.1.2 Arteriitis

Eine kortikosteroidinduzierte oder -aktivierte Arteriitis könnte über Gefäßobstruktionen mit einer nachfolgenden Ischämie des Versorgungsgebietes zu aseptischen Knochennekrosen führen (HEIMANN und FREIBERGER, 1960; EPSTEIN und Mitarbeiter, 1965; SUTTON, 1968).

Patienten mit primär chronischer Polyarthritis scheinen besonders empfänglich für die Ausbildung von schweren Arteriitiden unter einer Kortikosteroid-Medikation zu sein (PARKER und THOMAS, 1959). Dabei ist festzuhalten, daß Arteriitiden bei der rheumatoiden Arthritis nicht selten auch ohne Anwendung von Kortikosteroiden vorkommen können (JOHNSON und Mitarbeiter, 1959). Sie unterscheiden sich jedoch von der hier zu diskutierenden Form, der generalisierten nekrotisierenden Arteriitis, welche vor der breiten Anwendung der Steroidhormone bei der primär chronischen Polyarthritis selten beschrieben wurde (KEMPER und Mitarbeiter,

1957; PARKER und THOMAS, 1959). Einige Berichte über schwere Arteriitiden seien nachfolgend erwähnt.

SLOCUMB (1953) beobachtete bei Rheumatikern unter einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden panmesenchymale Reaktionen und konnte in drei Fällen eine Periarteriitis nachweisen.

KEMPER und Mitarbeiter (1957) führten bei 52 Patienten mit rheumatoider Arthritis, von denen insgesamt 14 mit Cortison behandelt worden waren, Untersuchungen zur Feststellung von Gefäßveränderungen durch. In der mit Cortison behandelten Gruppe fanden KEMPER und Mitarbeiter bei vier Patienten eine generalisierte nekrotisierende Arteriitis, welche Ähnlichkeit mit der klassischen Periarteriitis nodosa aufwies. In der aus 38 Patienten bestehenden Vergleichsgruppe, in der keine Kortikosteroide zur Anwendung gekommen waren, stellten die Autoren in acht Fällen eine leichte Vaskulitis fest.

JOHNSON und Mitarbeiter (1959) berichteten über drei tödlich verlaufene Fälle von rheumatoider Arthritis, bei welchen unter der Kortikosteroidtherapie schwere periphere Durchblutungsstörungen auftraten.
Klinisch äußerten sich diese erst in Form von Polyneuropathien, später traten Gangränbildungen an den Extremitäten auf. In allen drei Fällen ergab die Autopsie als Ursache der Durchblutungsstörungen eine ausgedehnte schwere Arteriitis.

Andere Autoren beschrieben Fälle, in denen die Patienten mit primär chronischer Polyarthritis unter der Gabe von Kortikosteroiden ausgedehnte, nekrotisierende Arteriitiden der Mesenterialgefäße entwickelten und an den nachfolgenden Darmnekrosen und Darmperforationen verstarben (PARKER und THOMAS, 1959; ADLER und Mitarbeiter, 1962).

TAUBNER und MEYER (1965) sahen innerhalb von vier Jahren zwölf Fälle von primär chronischer Polyarthritis unter einer Kortikosteroid-Langzeittherapie in eine Periarteriitis nodosa übergehen. GERDES und SCHMITZ-MOORMANN (1968) veröffentlichten einen weiteren Fall.

BOCK (1962) wies darauf hin, daß man mit Kortikosteroiden "nahezu identische Krankheitsbilder beheben und erzeugen" kann; er meinte damit unter anderem die Panmesenchymitis und die Thrombarteriitis. BOCK hatte bei einem wegen einer Leukämie behandelten Patienten eine Endarteriitis nachweisen können.

Auch bei Patienten mit Asthma bronchiale, wo Gefäßschäden nicht zu erwarten waren, sind unter der Gabe von Kortikosteroiden nekrotisierende Arteriitiden beschrieben worden (JESSERER, 1973).

Berechtigen die Nachweise von Arteriitiden unter Kortikosteroid-Behandlungen zu der Annahme, daß die aseptischen Knochennekrosen durch arteriitische Gefäßverschlüsse hervorgerufen werden? Von VELAYOS und Mitarbeitern (1966), CRUESS und Mitarbeitern (1968) sowie FISHER und BICKEL (1971) werden Zweifel geäußert, denn bei ihren Patienten lagen weder klinische Anhaltspunkte für eine Arteriitis vor, noch konnten histologische Untersuchungen Beweise für eine Arteriitis erbringen.

Bisher ist es – soweit mir bekannt ist – nur JANSEN (1967) gelungen, in zwei Fällen als Ursache von kortikosteroidinduzierten aseptischen Knochennekrosen intraossäre stenosierende Arterienveränderungen nachzuweisen.

4.2.1.3 Thrombembolie

Nach Meinung verschiedener Autoren sind thrombembolische Gefäßverschlüsse als Ursache von aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroidbehandlungen nicht auszuschließen (PATTERSON und Mitarbeiter, 1965; BURROWS, 1965; RÜTT, 1966; KLÜMPER und Mitarbeiter, 1967; HARRINGTON, 1971; FISHER und BICKEL, 1971).

1950 stellten COSGRIFF und Mitarbeiter einen Einfluß der Kortikosteroide auf die Blutgerinnung fest. Während der Behandlung von 175 Patienten mit ACTH oder Cortison waren 11 thrombembolische Komplikationen aufgetreten, welche COSGRIFF und Mitarbeiter vermuten ließen, daß durch diese Therapie eine Hyperkoagulabilität des Blutes induziert und damit die Entstehung von Thrombosen begünstigt würde. Es gelang den Autoren, bei acht von zehn Patienten eine Verkürzung der venösen Gerinnungszeit nachzuweisen. Von diesen acht Patienten waren fünf mit ACTH und drei mit Cortison behandelt worden.

In einer zweiten Studie berichtete COSGRIFF (1951) über vierzig thrombembolische Komplikationen bei 28 von insgesamt 700 Patienten, die unter eine ACTH- oder Cortison-Therapie standen; dabei fielen auf 13 mit

Cortison behandelte Patienten insgesamt 20 der thrombembolischen Zwischenfälle.

Auch JÜRGENS (1963) beschreibt eine Verkürzung der Gerinnungszeit unter Kortikosteroiden. Von JANOSKI und Mitarbeitern (1968) wird in einer Übersicht auf weitere Studien hingewiesen, welche über eine signifikante Abnahme der venösen Gerinnungszeit unter ACTH- oder Kortikosteroidgaben berichten; die Autoren sehen es als nicht erwiesen an, daß bei diesen Patienten infolgedessen eine klinisch bedeutsame Hyperkoagulabilität des Blutes vorliegen muß.

Nach KLÜMPER und Mitarbeitern (1967) kann es unter der Gabe von Kortikosteroiden zu einer Viskositätssteigerung des Blutes kommen; das wäre ein zusätzlicher, Gefäßembolien begünstigender Faktor. JANOSKI und Mitarbeiter (1968) kommen indessen zu dem Schluß, daß der sicher vorhandene Anstieg der Erythrozytenzahl gering ist, die obere Grenze der Norm nicht überschritten wird und keinesfalls Werte wie bei einer Polyzythämie erreicht werden.

Von BEGEMANN und KABOTH (1967) wird die Neigung zu Thrombembolien unter Kortikosteroidbehandlungen durch vier Umstände erklärt: durch eine verkürzte Gerinnungszeit, eine verminderte fibrinolytische Aktivität, durch einen Anstieg der Thrombozytenzahl und eine Erhöhung des Prothrombinspiegels, von JACOBI und BÖTTCHER (1971) allein durch die beiden letztgenannten Faktoren.

Nach LABHART (1971) soll sich die Thrombozytenzahl erhöhen, die übrigen Gerinnungsfaktoren sollen dagegen nicht beeinflußt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Kortikosteroide zu einer erhöhten Thrombosebereitschaft führen können. Thrombembolische Zwischenfälle sollen selten vorkommen (ZARA, 1953; BEGEMANN und KABOTH, 1967; KAISER, 1973); sichere Zahlen über ihre Häufigkeit liegen nicht vor (SCRIBA und WERDER, 1972).

Ob Gefäßverschlüsse durch Thromben die aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroidgaben verursachen, muß dahingestellt bleiben. Bisher scheint es nicht gelungen zu sein, Thrombemboli in den Nekrosebezirken nachzuweisen.

4.2.1.4 Fettembolie

Nach einer anderen Theorie werden embolisch verschleppte Fettpartikel für die Entstehung von aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroidgaben verantwortlich gemacht (JONES und Mitarbeiter, 1965 b, 1965 c; JONES und ENGLEMAN, 1966 a; BRAVO und Mitarbeiter, 1967; SUTTON, 1968; FISHER und Mitarbeiter, 1969; LEQUESNE und BENSASSON, 1970; FISHER und BICKEL, 1971).

Diese Theorie geht von der Beobachtung aus, daß eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie zu Störungen im Fettstoffwechsel führen kann: zu einem Anstieg des Serumlipidspiegels (HOLMES und PERCEFUL, 1951; JONES und Mitarbeiter, 1965 b; WELFLING, 1966; BRAVO und Mitarbeiter, 1967), zu einer Verfettung der Leber (STEINBERG und Mitarbeiter, 1952; JONES und ENGLEMAN, 1965 a) und zu einer generalisierten, manchmal tödlichen Fettembolie (JONES und ENGLEMAN, 1965 a; JONES und Mitarbeiter, 1965 b; FISHER und Mitarbeiter, 1969).

Ein eindrucksvolles Beispiel für derartige Vorgänge ist der von HILL (1961) mitgeteilte Fall. Bei der Obduktion eines 9jährigen Kindes, welches wegen eines rheumatischen Fiebers über Wochen mit hohen Dosen verschiedener Kortikosteroide behandelt worden war, fand man eine 1500 g schwere Fettleber mit vereinzelten Fettzysten, eine massive Fettembolie der Lunge sowie eine Fettembolie der Nieren, der Milz, der Bauchspeicheldrüse und des Gehirns.

In Experimenten mit Kaninchen konnte MORAN (1962) durch langfristige, hochdosierte Cortison-Gaben alle genannten Fettstoffwechselstörungen hervorrufen; es kam bei den Tieren zu einer erheblichen Hyperlipämie, zu einer Verfettung der Leber mit der Bildung von Fettzysten und zu einer Fettembolie der Lunge, der Nieren und des Gehirns. Intraossäre Gefäße wurden von MORAN nicht untersucht.

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den aseptischen Knochennekrosen und den Veränderungen im Fettstoffwechsel haben JONES und seine Mitarbeiter hingewiesen. Sie fanden bei Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen und aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroiden klinische Hinweise und histopathologische Beweise für eine Fettembolie (JONES und Mitarbeiter 1965 b). Bei einem Patienten, der wegen

eines Lupus erythematodes mit Kortikosteroiden behandelt worden war und eine aseptische Femurkopfnekrose entwickelt hatte, gelang es den Autoren, zahlreiche Fetttröpfchen in den subchondralen Arteriolen und Kapillaren des nekrotischen Oberschenkelkopfes nachzuweisen (JONES und Mitarbeiter, 1965c).

Zur Klärung der Vorgänge studierten JONES und SAKOVICH (1966b) im Tierversuch die Entwicklung einer Fettembolie im Bereich des Femurkopfes nach intraarterieller Gabe von Lipiodol, einem jodierten Fett. Röntgenologisch verfolgten sie die Ansammlung der Fettpartikel im Oberschenkelkopf. Über fünf Wochen hinweg ließen sich in histologischen Schnitten gefäßverlegende Lipiodoltropfen im subchondralen Kapillargebiet aufzeigen. Nach der fünften Woche verschwanden die Lipiodol-Fettemboli, und es wurden sowohl histologisch als auch röntgenologisch aseptische Knochennekrosen sichtbar (JONES und Mitarbeiter, 1966c).

1969 konnten auch FISHER und Mitarbeiter bei einem Menschen im Bereich einer aseptischen Knochennekrose Fettpartikel nachweisen, welche als Fettemboli gedeutet wurden, da sie in der Mehrzahl von Gefäßendothel umgeben waren. Der Patient hatte zur Immunsuppression nach einer Nierentransplantation hohe Dosen Prednisolon erhalten und eine doppelseitige Femurkopfnekrose entwickelt.

Zwei Jahre später gaben FISHER und BICKEL (1971) bekannt, daß es bei weiteren zehn mit Kortikosteroiden behandelten Patienten gelungen sei, an Hand von Gewebsentnahmen aus den Nekrosebezirken Fettemboli in den subchondralen Arteriolen der Femurköpfe sichtbar zu machen.

Auf Grund ihrer Erfahrungen sehen JONES und ENGLEMAN (1966a) sowie FISHER und Mitarbeiter (1969) in der intraossären Fettembolie die Ursache für aseptische Knochennekrosen unter Kortikosteroidgaben. Die kortikosteroidinduzierte Fettleber wird als wahrscheinlichste Quelle des embolisch verschleppten Fettes angenommen, und die Freisetzung der Emboli wird durch Rupturen von Fettzysten, wie sie klinisch (HILL, 1961) und experimentell (MORAN, 1962) nachgewiesen wurden, erklärt (JONES und ENGLEMAN, 1966a).

Französische Autoren sehen in der kortikosteroidbedingten Hyperlipämie, die neben anderen Abnormitäten eine Hypertriglyceridämie beinhaltet,

eine ausreichende Erklärung für die Entstehung von intraossären Fettembolien (WELFLING, 1966; LEQUESNE und BENSASSON, 1970).

SOLOMON (1973) bezweifelt eine pathogenetische Bedeutung der Fettembolien. Bei seinen Untersuchungen ließ sich keine Beziehung aufstellen zwischen dem Vorliegen von intravasalem Fett und aseptischen Knochennekrosen. Bei 42 Patienten mit aseptischen Knochennekrosen nach Kortikosteroidbehandlungen war kein intravasales Fett nachweisbar. Bezug nehmend auf die Arbeit von FISHER und Mitarbeitern (1969) wirft SOLOMON die Frage auf, ob die intravasalen Fetttröpfchen nicht sowohl Ursache als auch Ergebnis der Knochennekrosen sein könnten.

4.2.1.5 Venöse Abflußbehinderung

Die französischen Autoren SERRE und SIMON (1961), die zehn Fälle von aseptischen Femurkopfnekrosen nach Kortikosteroid-Langzeitbehandlungen beobachteten, halten es für wahrscheinlich, daß die aseptischen Knochennekrosen durch Störungen im venösen Anteil des Gefäßsystems hervorgerufen werden. Sie konnten an Hand von pertrochanteren Phlebographien einen intraossären Überdruck und eine Behinderung des venösen Abflusses im Bereich der Epiphyse nachweisen.

4.2.2 "Frakturtheorie"

Im Mittelpunkt einer weiteren Theorie über die Entstehung der Kortikosteroid-Arthropathie stehen Mikrofrakturen im gelenknahen Anteil des Knochens. Die im weiteren Text aufgeführten Anhänger und Kritiker dieser Theorie sind ausnahmslos Beobachter von aseptischen Knochennekrosen nach einer systemischen Kortikosteroidbehandlung.

Nach RÜTT (1966) könnte auf dem Boden einer verstärkt im Gelenk ausgebildeten Osteoporose – die es zu beweisen gälte – die normale mechanische Beanspruchung des Gelenkes zu Mikrofrakturen und größeren Knochennekrosen führen. RÜTT hat dabei die Langzeittherapie mit Kortikosteroiden im Auge.

VELAYOS und Mitarbeiter (1966) und SOLOMON (1970, 1973) nehmen an, daß die übermäßige Beanspruchung des Gelenkes infolge eines verminderten Schmerzempfindens in einem osteoporotischen Knochen zu subchondralen Mikrofrakturen und nachfolgend zu aseptischen Knochennekrosen führen kann.

Die Frakturtheorie ist umstritten, zumindest wenn die Mikrofrakturen auf eine Osteoporose zurückgeführt werden.

HEIMANN und FREIBERGER (1969) schließen das Vorliegen von Kompressionsfrakturen in einem osteoporotischen Knochen aus folgenden Gründen aus: Wenn die Annahme richtig wäre, müßte man erwarten, daß die Patienten kompressionsbedingte Wirbelkörperdeformitäten aufwiesen; dies sei bei ihren Patienten nicht der Fall. Außerdem könnten die aseptischen Knochennekrosen in den Schultergelenken schwerlich durch Kompressionsfrakturen erklärt werden.

CRUESS und Mitarbeiter (1968) heben hervor, daß es sich bei der "Steroid-Osteoporose" um einen diffusen Prozeß handele, die Läsionen bei den aseptischen Knochennekrosen dagegen gut begrenzt seien. Auch spräche die rasche Entstehung der Nekrosen bei ihren Patienten gegen diese Theorie.

KLÜMPER und Mitarbeiter (1967) äußern sich in ihrer Studie zu der Theorie wie folgt: "Das akute Schmerzgeschehen in den befallenen Gelenken und der relativ kurze Abstand von 2 - 12 Monaten zwischen Therapiebeginn und Auftreten des Frühschmerzes sprechen ... nicht für die primäre Entwicklung einer hochgradigen Osteoporose mit nachfolgendem Kopfzusammenbruch auf Grund einer Strukturinsuffizienz ... Röntgenologisch spricht der Frühbefund in unseren Fällen gegen die Frakturtheorie." Die histologischen Untersuchungen eines geschädigten Bezirkes zeigten in der Demarkationslinie des Infarktes eine Verstärkung der Spongiosa bei "völligem Fehlen von Makro- und Mikrofrakturen".

Wie FISHER und BICKEL (1971) betonen, traten aseptische Knochennekrosen auf, ohne daß Hinweise auf eine Osteoporose vorlagen. Bei der histologischen Untersuchung von bioptischem Material konnten keine trabekulären Frakturen gefunden werden.

EPSTEIN und Mitarbeiter (1963) halten es für möglich, daß bei einer un-

vollständigen Wiederherstellung des Knochengewebes, hervorgerufen durch die Kortikosteroide, winzige traumatisch geschädigte Bezirke sich ausweiten und die späteren Läsionen bedingen können.

BOKSENBAUM und MENDELSON (1963) verweisen auf zwei Studien von FROST (1960, 1961), in denen der Autor den Nachweis für in vivo entstandene Knochenfissuren erbringt. Diese Knochenfissuren sollen in den Rahmen eines normalen Abnutzungsprozesses des Knochengewebes gehören. Da die Kortikosteroide eine hemmende Wirkung auf die Osteoblastentätigkeit ausübten, seien die aseptischen Knochennekrosen das Endresultat eines reduzierten Knochenaufbaues bei einem gleichgebliebenen Knochenabbau.

Hier sei eingefügt, daß die hemmende Wirkung auf die Osteoblasten (JESSERER und ELLEGAST, 1965) bei uneingeschränkter Funktion der Osteoklasten (BEGEMANN und KABOTH, 1967) nicht nur zu der von BOKSENBAUM und MENDELSON (1963) angenommenen Reduzierung des Knochenaufbaues führt. Unter der Kortikosteroideinwirkung wird gleichzeitig die makromolekulare Struktur des Knochengewebes – wie auch des übrigen Binde- und Stützgewebes – verändert. Diese Strukturveränderung hat eine funktionelle Minderwertigkeit des Knochens zur Folge, welche sich in einer abnormen Brüchigkeit (Osteopsathyrose) äußern kann (JESSERER, 1966). Es können Frakturen auftreten, ohne daß es röntgenologische Hinweise auf das Vorliegen einer Osteoporose gibt (ROSENBERG, 1958; JESSERER, 1966).

Wieweit und ob Mikrofrakturen oder Fissuren für die Kortikosteroid-Arthropathie ursächlich von Bedeutung sind, kann nicht entschieden werden. Von JESSERER (1973) und KAISER (1973) werden die "Frakturtheorien" nicht in die Überlegungen zur Pathogenese der aseptischen Knochennekrosen aufgenommen.

4.2.3 Gelenkzerstörung infolge kortikosteroidbedingter Analgesie

Welche Vorstellungen zur Pathogenese von aseptischen Knochennekrosen werden nun von Autoren geäußert, die schwerste Gelenkschäden nach intraartikulären Injektionen beobachtet haben?

Die Erstbeschreiber aseptischer Knochennekrosen nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen, CHANDLER und WRIGHT (1958) und CHANDLER und Mitarbeiter (1959), stellten auf Grund der relativen Beschwerdefreiheit ihrer Patienten – unter der sich schwere Gelenkdestruktionen ausbildeten – und auf Grund der Ähnlichkeit des klinischen und röntgenologischen Bildes mit dem einer neuropathischen Arthropathie die Theorie auf, daß die Unterdrückung des lokalen Schmerzes durch intraartikulär injizierte Kortikosteroide zu einer übermäßigen Belastung und Bewegung der kranken Gelenke führe und damit einer raschen Gelenkzerstörung den Weg bereite.

Diesen Faktor halten auch JESSERER und ELLEGAST (1965) und ALARCON-SEGOVIA und WARD (1965) für bemerkenswert. Nach COHEN (1961) kommt noch ein weiterer Umstand hinzu, der Effekt einer lokalen Knochenerweichung durch die hohe Konzentration des Kortikosteroids in dem behandelten Gelenk.

Einige Autoren glauben, daß die Unterdrückung des Schmerzes sowohl bei der intraartikulären als auch bei der systemischen Therapie von entscheidender Bedeutung ist. Sie berufen sich dabei auf beobachtete Fälle, in denen nach oraler Kortikosteroidgabe die relative Schmerzfreiheit in Gegenwart schwerer Gelenkdestruktionen ein auffallendes Merkmal war (SWEETNAM, 1960; SWEETNAM und Mitarbeiter, 1960; MURRAY, 1960; EDSTRÖM, 1961).

ZACHARIAE (1965) äußert Zweifel an der Theorie von CHANDLER und Mitarbeitern, da in den von ihr beobachteten Fällen die Schmerzlinderung nach den intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen wenig ausgeprägt war.

In einer Studie jüngeren Datums vertritt JESSERER (1973) die Ansicht, daß bei den leichteren Formen von Gelenkzerstörungen nach Kortikosteroid-Instillationen der analgetische Effekt der Kortikosteroide eine Rolle spielen mag. Bei einem totalen Schwund ganzer Knochenabschnitte (davon wird in der hier geschilderten Krankengeschichte der Patientin W., der zweiten Falldarstellung, berichtet) müßte an eine nicht näher präzisierbare Nervenschädigung gedacht werden. – Hier sei an die Polyneuropathien infolge kortikosteroidinduzierter Gefäßveränderungen erinnert.

4.2.4 Mechanisches Trauma

Geringere, aber nicht zu vernachlässigende Bedeutung wird dem mechanischen Trauma durch die Injektionsnadel und die Injektionslösung beigemessen, besonders wenn es sich bei letzterer um eine Kristallsuspension handelt (RISĆO und KOVAĆS, 1965; ZACHARIAE, 1965; ALARĆON-SEGOVIA und WARD, 1965, 1966; WAGENHÄUSER, 1966; SEVASTIK und LEMPERG, 1969). Das Abscheren von Knorpelgewebe durch die Injektionsnadel oder das Einführen der Nadel in subchondrale Regionen könnte die Nekrosen bedingen (STEINBERG und Mitarbeiter, 1962; SEVASTIK und LEMPERG, 1969).

4.2.5 Zelluläre Reaktionen

ENGLER (1969) sieht in der Verwendung von Kortikosteroid-Kristallsuspensionen an Stelle von wäßrigen Kortikosteroid-Lösungen eine Ursache für die Schädigung des Gelenkes. Er studierte nach Einspritzung einer Prednisolon-Kristallsuspension in die Kniegelenke von Kaninchen die Veränderungen an den Gelenkschleimhäuten. Bei der histologischen Untersuchung stellte ENGLER eine starke Proliferation der Oberflächenzellschichten fest und fand neben rundzelligen Infiltraten und Riesenzellen Leukozyten im Gewebe.

Beim Menschen sind nach intraartikulärer Injektion von Kortikosteroid-Kristallsuspensionen Leukozytenvermehrungen in der Gelenkflüssigkeit bekannt, und es gelang, intraleukozytäre Kristalleinschlüsse nachzuweisen (McCARTY und HOGAN, 1964). Da die Phagozytose der Kortikosteroid-Kristalle durch die Leukozyten einen Zerfall ihrer Lysosomen nach sich zieht (WEISSMANN, 1966), werden hydrolytische und proteolytische Enzyme freigesetzt. Diese Enzyme führen nun zu einer Schädigung der Gelenke, indem sie die Hyaluronsäure der Synovia und wahrscheinlich auch die Grundsubstanz des Knorpels angreifen (ENGLER, 1969). Durch die Verabreichung von Kristallsuspensionen wird damit einem wichtigen Effekt der Kortikosteroide, nämlich die Lyososomenmembran zu stabilisieren, entgegengewirkt (WEISSMANN, 1966; ENGLER, 1969).

4.2.6 Eingreifen in Stoffwechselvorgänge

Einige Berichterstatter von schweren Gelenkdestruktionen nach intraartikulär verabreichten Kortikosteroiden vermuten, daß die instillierten Verbindungen das Knorpel- und Knochengewebe direkt, durch ein Eingreifen in Stoffwechselvorgänge, schädigen und dadurch den Gewebsuntergang bedingen (STEINBERG und Mitarbeiter, 1962; ZACHARIAE, 1965; MILLER und RESTIFO, 1966; WAGENHÄUSER, 1966; EICHLER, 1969). Für diese Annahme sprechen experimentelle Untersuchungen. Einige Arbeiten seien hier ausführlicher besprochen.

SILBERBERG und Mitarbeiter (1966) untersuchten am Hüftgelenksknorpel von jungen Mäusen die ultrastrukturellen Veränderungen nach subkutaner Injektion von Cortisonacetat. Vierundzwanzig Stunden nach einer einzigen Injektion waren eine deutliche Größenabnahme der Chondrozyten, eine Fehlentwicklung des endoplasmatischen Retikulums mit der Bildung von Bläschen und eine gestörte Entwicklung der Zellorganellen erkennbar.

Zunehmend mit der Zahl der Cortison-Gaben – maximal wurden sechs Injektionen verabreicht – wurden in den Chondrozyten folgende Veränderungen beobachtet: ein zerrissenes endoplasmatisches Retikulum, ein atrophischer oder Vakuolen enthaltender Golgi-Apparat, umstrukturierte Mitochondrien mit Fetteinschlüssen oder Vakuolen, zahlreiche Lysosomen, zytoplasmatische Vakuolen, Einschlußkörper und große Glykogen-Depots. Neben zugrundegehenden Zellen lagen zahlreiche bereits abgestorbene Chondrozyten.

Aus der veränderten Zellstruktur der Chondrozyten nach der Gabe von Cortisonacetat ziehen SILBERBERG und Mitarbeiter (1966) wichtige Schlüsse für deren Stoffwechselfunktion. 1. Der Zerfall des endoplasmatischen Retikulums wird einhergehen mit einer Abnahme der Proteinsynthese. 2. Die Atrophie des Golgi-Apparates wird einhergehen mit einer verminderten Synthese von Mucopolysacchariden, da der Golgi-Apparat als Syntheseort der Polysaccharide und als Übertragungsort des Sulfates auf dieselben angesehen wird.

Um über die Wirkung intraartikulär injizierter Kortikosteroide auf den Gelenkknorpel nähere Aussagen machen zu können, injizierten MANKIN

und CONGER (1966) eine einzelne Dosis Hydrocortisonacetat in die Kniegelenke von Kaninchen. Nach bestimmten Zeitintervallen spritzten sie in dieselben Gelenke radioaktiv markiertes Glyzin. Die Autoren gehen dabei von der Vorstellung aus, daß die Verwertung dieser markierten Aminosäure Rückschlüsse auf die Proteinsynthese der Knorpelzellen zuläßt.

Bei den mit Hydrocortison behandelten Tieren zeigte sich die Verwertung des markierten Glyzins eindeutig vermindert gegenüber den Kontrolltieren. MANKIN und CONGER folgern daraus, daß intraartikulär injiziertes Hydrocortison über eine Hemmung der Proteinsynthese zu einer verminderten Synthese an Grundsubstanz führt.

SHAW und LACEY (1971) berichteten, daß bei jungen Kaninchen nach intraartikulär verabreichtem Methylprednisolon die Synthese der sauren Mucopolysaccharide gehemmt war. Gleichzeitig war der Lipoidgehalt der Knorpelzellen vermehrt. Das Methylprednisolon zeigte auch einen negativen Effekt auf den subchondralen Knochen, möglicherweise durch eine Hemmung der Osteoblastentätigkeit. Histologisch waren an der Gelenkfläche des Knorpels Fibrillen nachweisbar.

Rein morphologischer Art waren die Untersuchungen von MOSKOWITZ und Mitarbeitern (1970), die sie unter der Überschrift "Experimentally induced corticosteroid arthropathy" veröffentlichten. Sie hatten wiederholt Triamcinolon in die Kniegelenke von Kaninchen instilliert. Makroskopisch fanden die Autoren nach sechs Triamcinolon-Injektionen im medialen Anteil der Tibiagelenkfläche verstreut liegende weiße Ablagerungen, welche nach Entkalkung des Materials verschwanden.

Mikroskopisch zeigten sich nach vier Triamcinolon-Injektionen bereits erhebliche Veränderungen, die auf den medialen Anteil der Tibiagelenkfläche beschränkt waren. Dazu gehörten: eine Degeneration der Chondrozytenzellkerne, erkennbar an dem Verlust der Kernfärbung und an Hohlraumbildungen, das Auftreten von Fissuren und die Bildung von zahlreichen kleinen oder sehr großen Zysten, welche mit zugrundegehenden oder abgestorbenen Chondrozyten und fibrillärem Abraummaterial gefüllt waren. Um die Zysten herum lagen degenerierte Chondrozyten und eine degenerativ veränderte Grundsubstanz.
Die Anzahl der Zysten nahm eindeutig mit der Anzahl der Triamcinolon-Injektionen zu. Ob sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen

lassen, wird von MOSKOWITZ und Mitarbeitern zur Diskussion gestellt.

Die Befunde von MOSKOWITZ und Mitarbeitern stimmen weitgehend mit den in einem früheren Kapitel nur kurz erwähnten Ergebnissen von SALTER und Mitarbeitern (1967) überein. SALTER und Mitarbeiter fanden nach mehrfacher Injektion eines nur schwach löslichen Hydrocortisonesters in die Kniegelenke von Kaninchen makroskopisch im Bereich der medialen Tibiagelenkfläche einen Glanzverlust und eine generalisierte Verschmälerung des Knorpels, zahlreiche weiße Ablagerungen innerhalb des Knorpels sowie Fissuren und Auffaserungen. Unter dem Mikroskop war zu erkennen, daß es sich bei den weißen Ablagerungen um große und kleine Zysten handelte, welche unter anderem auch Kalk enthielten.

Bestätigt werden diese isoliert voneinander erhobenen Befunde durch die von BEHRENS und Mitarbeitern (1975) veröffentlichte Arbeit, mit der sich auch die Überlegungen von SILBERBERG und Mitarbeitern (1966) als richtig erweisen. BEHRENS und Mitarbeiter führten sowohl morphologische als auch biochemische Untersuchungen durch.

Als Versuchstiere dienten wiederum Kaninchen. Nach 8 bis 12 intraartikulären Hydrocortison-Injektionen in die Kniegelenke zeigten in der Hälfte der Fälle die Belastungsflächen von Femur und Tibia gelbgefärbte Läsionen, die sich mikroskopisch als mit Abraummaterial gefüllte Zysten erwiesen. Die Zysten hatten keine Verbindung zu den zahlreichen Knorpelfissuren.

Im Elektronenmikroskop wurden auch in den Anteilen der Gelenkfläche Veränderungen deutlich, welche keiner Gewichtsbelastung ausgesetzt waren: In den Chondrozyten waren endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien und Golgi-Apparate im Vergleich zu gesunden Zellen stark vermindert, Fetteinschlüsse im Zytoplasma vermehrt.

Im Bereich der Belastungsflächen der Gelenke fehlten in den Chondrozyten endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparate und Mitochondrien fast völlig, deutlich war die Zunahme an intrazellulären Fetteinschlüssen.

Die auf Grund des Verlustes an endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Apparaten zu erwartenden Stoffwechselveränderungen konnten von BEHRENS und Mitarbeitern biochemisch nachgewiesen werden. Die Synthese von Proteinen, Kollagen und Mucoproteiden, zu deren Ermitt-

lung die Aktivitäten von radioaktiv markiertem Thymidin, Hydroxyprolin und Natriumsulfat gemessen wurden, war signifikant erniedrigt.

BEHRENS und Mitarbeiter stellen sich die Zerstörung von Gelenken nach intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen in drei Phasen vor. 1. Der antianabole Effekt der Kortikosteroide bedingt eine Synthesereduzierung von Grundsubstanzbestandteilen. 2. Der Mucoproteidverlust führt zu einer Abnahme der Festigkeit des Knorpelgewebes. 3. Die Belastung des Gelenkes verursacht das Absterben von Zellen, zystische Degenerationen der Grundsubstanz und das Auftreten von Knorpelspalten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die lokale Kortikosteroidtherapie kann zu einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen führen. Dazu gehören Hautatrophien nach intra- und subkutaner Injektion, Striae atrophicae nach rein äußerlicher Anwendung, allgemeine oder auf den Sitz der Injektion beschränkte Muskelatrophien nach intramuskulären Injektionen und Sehnenrupturen nach intratendinösen Infiltrationen. Diese Kortikosteroideffekte wurden eingangs erwähnt.

Dann wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, eine möglichst umfassende Darstellung der vorhandenen Literatur über – nicht auf einer Infektion beruhende – Gelenkschäden nach intraartikulären Kortikosteroidinjektionen zu geben. Zahlreiche Falldarstellungen von Gelenkzerstörungen auf Grund von aseptischen Knochennekrosen wurden in gekürzter Form wiedergegeben.

Gelenkinfektionen nach intraartikulärer und oraler Applikation wurden kurz gestreift.
Fälle von aseptischen Knochennekrosen nach systemischer Kortikosteroidtherapie wurden aufgezeigt.

Es folgten die Krankheitsgeschichten von fünf Patienten, welche in der hiesigen Klinik wegen aseptischer Knochen- und Knorpelnekrosen nach intraartikulären Kortikosteroidinjektionen in Behandlung waren.

Im Anschluß wurden die möglichen Ursachen der aseptischen Knochennekrosen besprochen, wobei auf die Theorien, welche eine lokale Ernährungsstörung des Knochens annehmen, besonders eingegangen wurde. Weiterhin wurden Mikrofrakturen diskutiert.

Zur Vorstellung, daß die Kortikosteroide die Gelenke durch einen direkten Angriff auf das Gewebe schädigen, wurden verschiedene experimentelle Arbeiten angeführt.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen klinischen Fälle sowie die angeführte Literatur zeigen auf, daß es nach intraartikulären und anderen örtlichen Kortikosteroidinjektionen zu Gewebeschäden kommen kann.

Der behandelnde Arzt sollte deshalb mit der Indikationsstellung sehr zurückhaltend sein und sich darauf beschränken, nicht mehr als drei intraartikuläre Injektionen im Abstand von acht Tagen zu verabfolgen. Unabhängig von dem Eintritt einer Besserung sollte die Behandlung nach drei Injektionen abgebrochen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Adler, R. H., Norcross, B. M., Lockie, L. M.: Arteritis and infarction of the intestine in rheumatoid arthritis.
J. Amer. med. Ass. 180, 922 - 926 (1962)

Aichroth, P., Branfoot, A. C., Huskisson, E. C., Loughridge, L. W.: Destructive joint changes following kidney transplantation. Report of a case.
J. Bone Jt Surg. 53-B, 488 - 494 (1971)

Alarcón-Segovia, D., Ward, L. E.: Charcot-like arthropathy in rheumatoid arthritis. Consequence of overuse of a joint repeatedly injected with hydrocortisone.
J. Amer. med. Ass. 193, 1052 - 1054 (1965)

Alarcón-Segovia, D., Ward, L. E.: Marked destructive changes occurring in osteoarthritic finger joints after intra-articular injection of corticosteroids.
Arthr. and Rheum. 9, 443 - 463 (1966)

De Andrade, J. R., Tribe, C. R.: Staphylococcal septicaemia with pyoarthrosis in rheumatoid arthritis. Report of three fatal cases.
Brit. med. J. 1, 1516 - 1518 (1962)

Baker, B. L., Whitaker, W. L.: Growth inhibition in the skin following direct application of adrenal cortical preparations.
Anat. Rec. 102, 333 - 343 (1948)

Balasubramaniam, P., Prathap, K.: The effect of injection of hydrocortisone into rabbit calcaneal tendons.
J. Bone Jt Surg. 54-B, 729 - 734 (1972)

Beck, W.: Gedanken eines freipraktizierenden Chirurgen zur Frage der örtlichen und intraartikulären Anwendung von Cortisonderivaten in der Praxis.
Mschr. Unfallheilk. 73, 294 - 300 (1970)

Beckmann, R., Freund-Mölbert, E. R. G., Ketelsen, U.-P.: Lokale Skelettmuskelschädigung beim Kinde nach Injektion von fluorhaltigem Corticoid.
Path. europ. 5, 80 - 96 (1970).

Beckmann, R., Mölbert, E.: Klinik und Ultrastruktur der entzündlichen Myopathien.
Fortschr. Med. 83, 841 - 846 (1965).

Bedi, S. S., Ellis, W.: Spontaneous rupture of the calcaneal tendon in rheumatoid arthritis after local steroid injection.
Ann. rheum. Dis. 29, 494 - 495 (1970)

Begemann, H., Kaboth, W.: Nebenwirkungen der Cortisonderivate.
Internist (Berl.) 8, 85 - 94 (1967)

Behrens, F., Shepard, N., Mitchell, N.: Alteration of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids. J. Bone Jt Surg. 57-A, 70 - 76 (1975)

Bentley, G., Goodfellow, J. W.: Disorganisation of the knees following intra-articular hydrocortisone injections. J. Bone Jt Surg. 51-B, 498 - 502 (1969)

Binzus, G. (1971):
Zit. nach Mathies, H. (1973)

Bock, H. E.: Schäden durch Nebennierenrindensteroide. Internist (Berl.) 3, 459 - 471 (1962)

Boksenbaum, M., Mendelson, C. G.: Aseptic necrosis of the femoral head associated with steroid therapy. J. Amer. med. Ass. 184, 262 - 265 (1963)

Boland, E. W., Headley, N. E.: Management of rheumatoid arthritis with smaller (maintenance) doses of cortisone acetate. J. Amer. med. Ass. 144, 365 - 372 (1950)

Braun, S., Aurel, M., Coste, F., Delbarre, F.: Steroid-Myopathie. Ref. Schweiz. med. Wschr. 96, 674 - 675 (1966)

Bravo, J. F., Herman, J. H., Smyth, C. J.: Musculoskeletal disorders after renal homotransplantation. A clinical and laboratory analysis of 60 cases. Ann. intern. Med. 66, 87 - 104 (1967)

Bulmer, J. H.: Septic arthritis of the hip in adults. J. Bone Jt Surg. 48-B, 289 - 298 (1966)

Bulmer, J. H.: Steroid arthropathy of the hips. J. Bone Jt Surg. 54-B, 198 (1972)

Burrows, F. G. O.: Avascular necrosis of bone complicating steroid therapy. Brit. J. Radiol. 38, 309 - 312 (1965)

Byers, R. K., Bergman, A. B., Joseph, M. C.: Steroid myopathy. Report of five cases occurring during treatment of rheumatic fever. Pediatrics 29, 26 - 36 (1962)

Cassidy, J. T., Bole, G. G.: Cutaneous atrophy secondary to intra-articular corticosteroid administration. Ann. intern. Med. 65, 1008 - 1018 (1966)

Castor, C. W., Baker, B. L.: The local action of adrenocortical steroids on epidermis and connective tissue of the skin. Endocrinology 47, 234 - 241 (1950)

Chandler, G. N., Jones, D. T., Wright, V., Hartfall, S. J.: Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone. Brit. med. J. 1, 952 - 953 (1959)

Chandler, G. N., Wright, V.: Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone.
Lancet 2, 661 - 663 (1958)

Cohen, H.: Neuropathic joints.
J. Bone Jt Surg. 43-B, 219 - 221 (1961)

Cosgriff, S. W.: Thromboembolic complications associated with ACTH and cortisone therapy.
J. Amer. med. Ass. 147, 924 - 926 (1951)

Cosgriff, S. W., Diefenbach, A. F., Vogt, W.: Hypercoagulability of the blood associated with ACTH and cortisone therapy.
Amer. J. Med. 9, 752 - 756 (1950)

Cruess, J. L.: Necrosis of the femoral head after organ transplantation.
J. Bone Jt Surg. 54-B, 382 (1972)

Cruess, R. L., Blennerhassett, J., MacDonald, F. R., MacLean, L. D., Dossetor, J.: Aseptic necrosis following renal transplantation.
J. Bone Jt Surg. 50-A, 1577 - 1590 (1968)

Dederich, R.: Schwerwiegende Komplikationen intraartikulärer Injektionen.
Chirurg 37, 178 - 180 (1966)

Dietrich, K. F.: Über Komplikationen nach intraartikulärer Kortikosteroidinjektion.
Ther. Gegenw. 104, 1596 - 1604 (1965)

Dihlmann, W.: Glukocorticoidnebenwirkungen am Stütz- und Gleitgewebe.
Fortschr. Röntgenstr. 103, 308 - 314 (1965)

Dubois, E. L.: Triamcinolone in the treatment of systemic lupus erythematosus.
J. Amer. med. Ass. 167, 1590 - 1599 (1958)

Dubois, E. L., Cozen, L.: Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus.
J. Amer. med. Ass. 174, 966 - 971 (1960)

Dyment, P. G.: Local atrophy following triamcinolone injection.
Pediatrics 46, 136 - 137 (1970)

Edström, G.: Destructions of hip joint in rheumatoid arthritis during long-term steroid therapy.
Acta rheum. scand. 7, 151 - 155 (1961)

Eichler, H. J.: Gewebeschäden nach Cortisoninjektionen.
Hefte Unfallheilk. 99, 152 - 156 (1969)

Ellegast, H.: Knochen- und Gelenkveränderungen bei Hypercorticismus und iatrogenem Hypercortisonismus.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 71, 873 - 876 (1965)

Endler, F.: Zur Lokalanwendung moderner Kortikosteroide in der Orthopädie.
Wien. med. Wschr. 110, 71 - 74 (1960)

Engel, A. G.: Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroidinduced myopathies.
Mayo Clin. Proc. 41, 785 - 796 (1966)

Engler, J.: Zur intraartikulären Kortikoidtherapie.
Beitr. Orthop. Traum. 16, 454 - 457 (1969)

Epstein, N. N., Epstein, W. L., Epstein, J. H.: Atrophic striae in patients with inguinal intertrigo. Pathogenesis.
Arch. Derm. 87, 450 - 455 (1963)

Epstein, N. N., Tuffanelli, D. L., Epstein, J. H.: Avascular bone necrosis. A complication of long-term corticosteroid therapy.
Arch. Derm. 92, 178 - 180 (1965)

Faludi, G., Mills, L. C., Chayes, Z. W.: Effect of steroids on muscle.
Acta endocr. (Kbh.) 45, 68 - 78 (1964)

Fisher, D. E., Bickel, W. H.: Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients.
J. Bone Jt Surg. 53-A, 859 - 873 (1971)

Fisher, D. E., Bickel, W. H., Holley, K. E.: Histologic demonstration of fat emboli in aseptic necrosis associated with hypercortisonism.
Mayo Clin. Proc. 44, 252 - 259 (1969)

Fisherman, E. W., Feinberg, A. R., Feinberg, S. M.: Local subcutaneous atrophy.
J. Amer. med. Ass. 179, 971 - 972 (1962)

Fricke, E.: Gelenkeiterungen nach Cortisontherapie.
Chirurg 35, 323 - 325 (1964)

Friedman, H. T.: Correspondence.
J. Allergy 32, 370 (1961)

Frost, H. L.: Presence of microscopic cracks in vivo in bone.
Henry Ford Hosp. Bull. 8, 25 - 35 (1960)

Frost, H. L. (1961):
Zit. nach Boksenbaum und Mendelson (1963)

Gerdes, H., Schmitz-Moormann, P.: Nekrotisierende Arteriitis bei steroidbehandelter rheumatoider Polyarthritis mit sekundärer Amyloidose.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1363 - 1367 (1968)

Goerz, G.: Einige Gefahren der Corticosteroid-Behandlung in der Dermatologie.
Z. Haut-GeschlKr. 43, 409 - 414 (1968)

Götz, H., Reichenberger, M.: Nichtallergische Nebenwirkungen auf der Haut durch Kortikosteroide und durch Ovulationshemmer. Münch. med. Wschr. 110, 1913 - 1917 (1968)

Golding, D. N., Begg, T. B.: Dexamethasone myopathy. Brit. med. J. 2, 1129 - 1130 (1960)

Goldman, L.: Histological effects of hydrocortisone in the skin of man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 61, 520 - 533 (1955)

Goldman, L.: Reactions following intralesional and sublesional injections of corticosteroids. J. Amer. med. Ass. 182, 613 - 616 (1962)

Goldman, L., O'Hara, H. E., Baskett, J.: The detection of crystals following local injection of cortisone and compound F into the skin of man. Science 116, 17 - 19 (1952)

Goldman, L., O'Hara, H. E., Baskett, J.: A study of the local tissue reactions in man to cortisone and compound F. VI. Histopathological studies of the local effect of compound F in normal and pathologic skin of man. J. invest. Derm. 20, 271 - 280 (1953)

Gonzenbach, R.: Schwere Infekte bei lokaler Hydrocortisontherapie. Schweiz. med. Wschr. 89, 656 - 659 (1959)

Gowans, J. D. C., Granieri, P. A.: Septic arthritis. Its relation to intra-articular injections of hydrocortisone acetate. New Engl. J. Med. 261, 502 - 504 (1959)

Grice, K.: Cases. Tinea of the hand and forearm. Betamethasone valerate atrophy. Proc. roy. Soc. Med. 59, 254 - 255 (1966)

Hall, M. C., Elmore, S. M., Bright, R. W., Pierce, J. C., Hume, D. M.: Skeletal complications in a series of human renal allografts. J. Amer. med. Ass. 208, 1825 - 1829 (1969)

Hanslik, L.: Gefahren der intraartikulären Injekton von Cortisonderivaten Berl. Med. 14, 535 - 539 (1963)

Harrington, K. D., Murray, W. R., Kountz, S. L., Belzer, F. O.: Avascular necrosis of bone after renal transplantation. J. Bone Jt Surg. 53-A, 203 - 215 (1971)

Heimann, W. G., Freiberger, R. H.: Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. New Engl. J. Med. 263, 672 - 675 (1960)

Hill, R. B.: Fatal fat embolism from steroid-induced fatty liver. New Engl. J. Med. 265, 318 - 320 (1961)

Hollander, J. L.: Intra-articular hydrocortisone in the treatment of arthritis. Ann. intern. Med. 39, 735 - 746 (1953)

Hollander, J. L.: Clinical use of dexamethasone. Role in treatment of patients with arthritis.
J. Amer. med. Ass. 172, 306 - 310 (1960)

Hollander, J. L.: Efficacy of intra-articular steroids.
Brit. med. J. 1, 794 (1965)

Hollander, J. L., Brown, E. M., Jessar, R. A., Brown, C. Y.: Hydrocortisone and corticone injected into arthritic joints. Comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent.
J. Amer. med. Ass. 147, 1629 - 1635 (1951)

Hollander, J. L., Brown, E. M., Jessar, R. A., Udell, L., Bowie, M. A., Shanahan, J. R., Stevenson, C. R.: Nine years of experience with intrasynovial steroid therapy.
Arch. interamer. Rheum. (Rio de J.) 3, 171 - 181 (1960)

Holmes, J. H., Percefull, S. C.: Liver function studies during cortisone therapy.
Ann. intern. Med. 35, 608 - 614 (1951)

Ippen, H.: Frische Striae distensae durch externe Corticoidanwendung neben alten Striae.
Zbl. Haut-GeschlKr. 121, 168 (1966)

Isdale, I. C.: Femoral head destruction in rheumatoid arthritis and osteo-arthritis. A clinical review of 27 cases.
Ann. rheum. Dis. 21, 23 - 30 (1962)

Ismail, A. M., Balakrishnan, R., Rajakumar, M. K.: Rupture of patellar ligament after steroid infiltration.
J. Bone Jt Surg. 51-B 503 - 505 (1969)

Iuel, J., Kryger, J.: Local cutaneous atrophy following corticosteroid injection.
Acta rheum. scand. 11, 137 - 144 (1965)

Jacobi, J., Böttcher, A.: Über Wirkungen und Nebenwirkungen der Kortikosteroide.
Therapiewoche 21, 1457 - 1482 (1971)

Janoski, A. H., Shaver, J. C., Christy, N. P., Rosner, W.: On the pharmacologic actions of 21-carbon hormonal steroids ("glucocorticoids") of the adrenal cortex in mammals. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XIV, 3. The adrenocortical hormones, Teil 3, S. 300, Wender-Deane, H., Rubin, B. L. (Hrsg.).
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1968

Jansen, H. H.: Kortikoidschäden aus pathologisch-anatomischer Sicht.
Therapiewoche 17, 1907 - 1913 (1967)

Jesserer, H.: Über die Möglichkeiten einer Verhütung von Cortisonschäden am Skelett.
Wien. klin. Wschr. 78, 745 - 747 (1966)

Jesserer, H.: Nil nocere! Gelenkschäden durch Cortison.
Münch. med. Wschr. 113, 655 - 660 (1971)

Jesserer, H.: Cortisonschäden und Cortisonismus. Rheuma Forum 1.
Verlag G. Braun, Karlsruhe 1973

Jesserer, H., Ellegast, H.: Cortisonschäden am Skelett. In: Aktuelle Probleme der inneren Medizin, Krosch, H., Kaiser, W. (Hrsg.).
Martin-Luther-Universität, Halle 1965

Johnson, R. L., Smyth, C. J., Holt, G. W., Lubchenco, A., Valentine, E.: Steroid therapy and vascular lesions in rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum. 2, 224 - 249 (1959)

Jones, J. P., Engleman, E. P.: Fat embolization complicating hypercortisonism.
Arthr. and Rheum. 8, 448 (1965a)

Jones, J. P., Jr., Engleman, E. P., Najarian, J. S.: Systemic fat embolism after renal homotransplantation and treatment with corticosteroids.
New Engl. J. Med. 273, 1453 - 1458 (1965b)

Jones, J. P., Engleman, E. P., Steinbach, H. L., Murray, W. R., Rambo, O. N.: Fat embolization as a possible mechanism producing avascular necrosis.
Arthr. and Rheum. 8, 449 (1965c)

Jones, J. P., Jr., Engleman, E. P.: Osseous avascular necrosis associated with systemic abnormalities.
Arthr. and Rheum. 9, 728 - 736 (1966a)

Jones, J. P., Jr., Sakovich, L.: Fat embolism of bone. A roentgenographic and histological investigation, with use of intra-arterial lipiodol, in rabbits.
J. Bone Jt Surg. 48-A, 149 - 164 (1966b)

Jones, J. P., Jr., Sakovich, L., Anderson, C. E.: Avascular necrosis of the femoral head resulting from intraosseous fat embolism.
Arthr. and Rheum. 9, 515 (1966c)

Jürgens, J.: Welche Medikamente beeinflussen den Prothrombinspiegel?
Dtsch. med. Wschr. 88, 247 - 248 (1963)

Kaiser, H.: Narbe nach Triamcinolon-Injektion.
Dtsch. med. Wschr. 97, 308 - 309 (1972)

Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis, S. 36 ff., 6. Aufl.
G. Thieme, Stuttgart 1973

Kaiser, H., Hochheuser, W.: Nil nocere! Kortikoid-Myopathie.
Münch. med. Wschr. 114, 269 - 278 (1972)

Karlson, P.: Die Nebennierenrindenhormone. In: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, S. 303, 7. Aufl.
G. Thieme, Stuttgart 1970

Keagy, R., Kelly, H. A.: Intra-articular steroid therapie. Repeated use in patients with chronic arthritis.
Amer. J. med. Sci. 253, 45 - 50 (1967)

Kellgren, J. H., Ball, J., Fairbrother, R. W., Barnes, K. L.: Subcutative arthritis complicating rheumatoid arthritis.
Brit. med. J. 1, 1193 - 1200 (1958)

Kemper, J. W., Baggenstoss, A. H., Slocumb, C. H.: The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis.
Ann. intern. Med. 46, 831 - 851 (1957)

Kendall, P. H., Hart, M. F.: Side-effects following triamcinolone.
Brit. med. J. 1, 682 - 685 (1959)

Klumper, A., Lohmann, V., Uehlinger, E., Weller, S., Strey, M.: Aseptische Knochennekrosen des Oberschenkelkopfes nach Glucocorticoidbehandlung.
Fortschr. Röntgenstr. 107, 96 - 112 (1967)

Köhler, H.: Weichteil- und Gelenkinfektionen nach örtlicher Corticosteroidtherapie.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1665 - 1666 (1961)

Körting, G. W.: Atrophie des Unterhautfettgewebes nach Injektion von Kortikoid-Kristallsuspension.
Med. Welt (Stuttg.) 1, 662 (1972)

Kos, R., Vatin, J.: Bericht über die Infektionsgefahr nach örtlicher Praednisolon-Therapie.
Zbl. Chir. 83, 2044 - 2048 (1958)

Kramer, H., Langhoff, J.: Degenerative Sehnenveränderungen nach lokaler Kortikoidanwendung.
Z. Orthop. 109, 501 - 511 (1971)

Krause, W.: Eine Stellungnahme zur intraartikulären Steroid-Therapie (bei Kniegelenkserkrankungen).
Med. Welt (Stuttg.) 2, 1841 - 1845 (1971)

Lauhert, A.: Die Nebennierenrinde. In: Klinik der inneren Sekretion, S. 310, 2. Aufl.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1971

Lee, H. B.: Avulsion and rupture of the tendo calcaneus after injection of hydrocortisone.
Brit. med. J. 2, 395 (1957)

Lenoch, F., Dostal, C., Vonkova, A.: Nebenwirkungen der Kortisontherapie auf Grund der Erfahrung an 264 Fällen.
Wien. med. Wschr. 118, 1099 - 1102 (1968)

Leduesne, W., Bensassen, M.: Atiologie der posttraumatischen Nekrose des Femurkopfes.
Dtsch. med. Wschr. 95, 698 - 699 (1970)

MacLean, K., Schurr, P. H.: Reversible amyotrophy complicating treatment with fludrocortisone.
Lancet 1, 701 - 703 (1959)

Magistris, F.: Chirurgisch bedeutsame Cortisonschäden.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 299, 313 - 318 (1962)

Mankin, H. J., Conger, K. A.: The acute effects of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits.
J. Bone Jt Surg. 48-A, 1383 - 1388 (1966)

Mathies, H.: Aktuelle Steroidprobleme. Bericht über das 2. Arbeitsgespräch im Rheuma-Zentrum Bad Abbach bei Regensburg am 23. und 24. Oktober 1971, S. 16.
Verlag Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1973

McCarty, D. J., Jr., Hogan, J. M.: Inflammatory reaction after intrasynovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid esters.
Arthr. and Rheum. 7, 359 - 367 (1964)

McKenzie, A. W.: Percutaneous absorption of steroids.
Arch. Derm. 86, 611 - 614 (1962)

Meara, R. H.: Atrophic striae following topical fluocinolone therapy.
Brit. J. Derm. 76, 481 - 482 (1964)

Meyer, T., Golter, L. E., Hawley, C.: Avascular necrosis of bone following systemic steroid therapy.
Radiology 80, 422 - 426 (1963)

Miehlke, K.: Die intraartikuläre und lokale Kortikosteroid-Therapie.
Münch. med. Wschr. 106, 123 - 127 (1964)

Miller, W. T., Restifo, R. A.: Steroid arthropathy.
Radiology 86, 652 - 657 (1966)

Mills, L. C., Boylston, B. F., Greene, J. A., Moyer, J. H.: Septic arthritis as a complication of orally given steroid therapy.
J. Amer. med. Ass. 164, 1310 - 1314 (1957)

Mittelmeier, H.: Komplikationen nach intraarticulären Injektionen von antiphlogistischen Corticoiden.
Dtsch. med. J. 10, 479 - 484 (1959)

Moran, T. J.: Cortisone-induced alterations in lipid metabolism. Morphologic and serologic observations in rabbits.
Arch. Path. 73, 300 - 312 (1962)

Moskowitz, R. W., Davis, W., Sammarco, J., Mast, W., Chase, S. W.: Experimentally induced corticosteroid arthropathy.
Arthr. and Rheum. 13, 236 - 243 (1970)

Münzenberg, K. J.: Die Behandlung mit Corticosteroiden in der Orthopädie.
Landarzt 48, 54 - 59 (1972)

Murray, R. O.: Radiological bone changes in cushing's syndrome and steroid therapy.
Brit. J. Radiol. 33, 1 - 19 (1960)

Naumann, P.: Nil nocere! Risiken bei intraartikulärer Kortikoid-Instillation.
Münch. med. Wschr. 113, 1085 - 1088 (1971)

Niepel, G., Kostka, D.: Die Entstehung des Pseudo-Charcot-Gelenkes nach intraartikulären Instillationen von Hydrocortison bei rheumatoider Arthritis.
Fortschr. Röntgenstr. 98, 505 - 507 (1963)

Parker, R. A., Thomas, P. M.: Intestinal perforation and widespread arteritis in rheumatoid arthritis during treatment with cortisone.
Brit. med. J. 1, 540 - 542 (1959)

Patterson, R. J., Bickel, W. H., Dahlin, D. C.: Idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. A study of fifty-two cases.
J. Bone Jt Surg. 46-A, 267 - 282 (1964)

Perkoff, G. T., Silber, R., Tyler, F. H., Cartwright, G. E., Wintrobe, M. M.: Studies in disorders of muscle. XII. Myopathy due to the administration of therapeutic amounts of 17-hydroxy-corticosteroids.
Amer. J. Med. 26, 891 - 898 (1959)

Perret, W.: Komplikationen nach intraarticulären Cortisoninjektionen und ärztliche Haftpflicht.
Hefte Unfallheilk. 99, 145 - 148 (1969)

Rau, R.: Die intraartikuläre Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Triamcinolon-Acetonid.
Med. Welt (Stuttg.) 1, 616 - 620 (1969)

Rimoin, D. L., Wennberg, J. E.: Acute septic arthritis complicating chronic rheumatoid arthritis.
J. Amer. med. Ass. 196, 617 - 621 (1966)

Riskó, T., Kovács, L.: Schenkelkopfnekrose nach Steroidtherapie.
Z. Orthop. 99, 413 - 417 (1965)

Risse, H.: Zur intraartikulären und intrafokalen Injektionstherapie mit Kortikoid-Kristallsuspensionen – unter besonderer Berücksichtigung des Kniegelenks.
Med. Welt (Stuttg.) 22, 1401 - 1403 (1971)

Rodegerdts, U.: Aseptische Hüftkopfnekrose im Kindesalter nach Cortison-Langzeittherapie bei Colitis ulcerosa.
Z. Orthop. 106, 593 - 599 (1969)

Rosenberg, E. F.: Rheumatoid arthritis. Osteoporosis and fractures related to steroid therapy.
Acta med. scand. 162, Suppl. 341, 211 - 224 (1958)

Ruderman, M., McCarty, D. J., Jr.: Aseptic necrosis in systemic lupus erythematosus. Report of a case involving six joints.
Arthr. and Rheum. 7, 709 - 721 (1964)

Rütt, A.: Polyarthritis und Femurkopfnekrose. Kann Cortison-Dauermedikation doch zu schweren Gelenkschäden führen?
Arch. orthop. Unfall-Chir. 59, 114 - 122 (1966)

Salter, R. B., Gross, A., Hamilton Hall, J.: Hydrocortisone arthropathy – An experimental investigation.
Canad. med. Ass. J. 97, 374 - 377 (1967)

Saudan, Y.: Les arthrites septiques au cours de la polyarthrite rhumatoide.
Praxis 61, 156 - 162 (1972)

Schäfer, R.: Septische Komplikationen bei Polyarthritis chronica, speziell unter Corticosteroidtherapie.
Schweiz. med. Wschr. 89, 911 - 915 (1959)

Schetman, D., Hambrick, G. W., Wilson, C. E.: Cutaneous changes following local injection of triamcinolone.
Arch. Derm. 88, 820 - 828 (1963)

Schlachetzki, J.: Gelenkinfektionen unter örtlicher Cortisonanwendung.
Med. Klin. 65, 1934 - 1938 (1970)

Schott, L., Schott, H. J.: Lokale Hydrocortison-Behandlung der Schlatterschen Krankheit und ihre örtlichen Nebenwirkungen.
Med. Klin. 56, 1834 - 1838 (1961)

Scriba, P. C., Werder, K. von: Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide.
Internist (Berl.) 13, 261 - 269 (1972)

Serre, H., Simon, L.: Le role de la corticothérapie dans l'ostéo-nécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte.
Presse méd. 69, 1995 - 1998 (1961)

Sevastik, J., Lemperg, R.: Lokala bendestruktioner efter intraartikulär injektion av kortikosteroider.
Nord. Med. 82, 949 - 951 (1969)

Shaper, A. G., Dyson, A.: Cortisone, corticotrophin, and infection.
Lancet 1, 887 - 888 (1955)

Shaw, N. E., Lacey, E.: Effects of corticosteroids on joint tissue.
J. Bone Jt Surg. 53-B, 153 (1971)

Silberberg, M., Silberberg, R., Hasler, M.: Fine structure of articular cartilage in mice receiving cortisone acetate.
Arch. Path. 82, 569 - 582 (1966)

Slocumb, C. H.: Rheumatic complaints during chronic hypercortisonism and syndromes during withdrawal of cortisone in rheumatic patients.
Proc. Mayo Clin. 28, 655 - 657 (1953)

Solomon, L.: Alcohol, steroids and idiopathic necrosis of the femoral head.
J. Bone Jt Surg. 52-B, 175 (1970)

Solomon, L.: Drug-induced arthropathy and necrosis of the femoral head.
J. Bone Jt Surg. 55-B 246 - 261 (1973)

Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A., Moore, C. A., Rifkind, D., Waddell, W. R.: Renal homotransplantation. Late function and complications.
Ann. intern. Med. 61, 470 - 497 (1964)

Steinberg, C. L. R., Duthie, R. B., Piva, A. E.: Charcot-like arthropathy following intra-articular hydrocortisone.
J. Amer. med. Ass. 181, 851 - 854 (1962)

Steinberg, H., Webb, W. M., Rafsky, H. A.: Hepatomegaly with fatty infiltration secondary to cortisone therapy: case report.
Gastroenterology 21, 304 - 309 (1952)

Stelzner, F.: Die Cortisonphlegmone.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 783 - 788 (1960)

Storey, G. O.: Bone necrosis in joint disease.
Proc. roy. Soc. Med. 61, 961 - 969 (1968)

Strandberg, B.: Intra-articular steroid therapy. A survey and clinical report.
Acta rheum. scand. 10, 29 - 54 (1964)

Sutton, R. D.: Aseptic necrosis of bone, a complication of corticosteroid therapy.
Drug Induced Diseases 3, 171 - 176 (1968)

Sutton, R. D., Benedek, T. G., Edwards, G. A.: Aseptic bone necrosis and corticosteroid therapy.
Arch. intern. Med. 112, 594 - 602 (1963)

Sweetnam, R.: Cortisone arthropathy of hip.
Proc. roy. Soc. Med. 53, 63 - 64 (1960)

Sweetnam, D. R., Mason, R. M., Murray, R. O.: Steroid arthropathy of the hip.
Brit. med. J. 1, 1392 - 1394 (1960)

Taubner, A., Meyer, W.: Die Periarteriitis nodosa als Exazerbationssyndrom der Polyarthritis chronica progressiva.
Med. Welt (Stuttg.) 2, 2545 - 2550 (1965)

Thumb, N.: Lokaltherapie (Kortikosteroide, Zytostatika, radioaktive Substanzen).
Therapiewoche 18, 347 - 350 (1968)

Tondreau, R. L., Hodes, P. J., Schmidt, E. R.: Joint infections following steroid therapy: roentgen manifestations.
Amer. J. Roentgenol. 82, 258 - 270 (1959)

Uehlinger, E.: Aseptische Knochennekrosen (Infarkte) nach Prednisonbehandlung.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1527 - 1530 (1964)

Velayos, E. E., Leidholt, J. D., Smyth, C. J., Priest, R.: Arthropathy associated with steroid therapy.
Ann. intern. Med. 64, 759 - 771 (1966)

Virkkunen, M., Laitinen, H., Huhmar, E., Jokio, P.: Aseptic osseous necrosis and corticosteroid therapy.
Acta rheum. scand. 15, 90 - 98 (1969)

Wagenhäuser, F. J.: Die intraartikuläre Injektionsbehandlung rheumatischer Gelenkerkrankungen.
Mkurse ärztl. Fortb. 16, 401 - 405 (1966)

Weissmann, G.: Lysosomes and joint disease.
Arthr. and Rheum. 9, 834 - 840 (1966)

Welfling, J.: Considérations sur l'étiologie des nécroses dites primitives de la tête fémorale chez l'adulte.
Presse méd. 74, 2091 - 2094 (1966)

Wilde, R.: Der heutige Stand der intraartikulären und lokalen Kortikosteroidtherapie bei orthopädischen Erkrankungen.
Z. Orthop. 95, 232 - 245 (1961)

Williams, R. S.: Triamcinolone myopathy.
Lancet 1, 698 - 701 (1959)

Windorfer A.: Erwünschte und unerwünschte Wirkungen bei der Arzneitherapie des kranken Kindes.
Therapiewoche 21, 1457 - 1460 (1971)

Wolff, G.: Vorsicht bei Injektionen mit Cortison-Kristallsuspensionen.
Ther. Gegenw. 111, 247 - 251 (1972)

Zachariae, L.: Complications after local injection of hydrocortisone.
J. Bone Jt Surg. 41-B, 636 (1959)

Zachariae, L.: Deleterious effects of corticosteroids administered topically, in particular intra-articularly.
Acta orthop. scand. 36, 127 - 136 (1965)

Zara, M.: Les accidents de l'hormonothérapie cortico-surrénale. Prevention. - Conduite à tenir.
Presse méd. 61, 1106 - 1107 (1953)

Herrn Professor Dr. med. F. Hofmeister danke ich für die Überlassung des Themas und die Förderung meiner Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr. med. H. Brandt möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation und für die wissenschaftlichen Anregungen meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 20. August 1948 wurde ich als zweite Tochter des wissenschaftlichen Assistenten Dr. med. Peter-Klaus Grabietz und seiner Ehefrau Waltraud in Ost-Berlin geboren.
1953 ließen sich meine Eltern scheiden, ich verblieb mit meiner Schwester im Haushalt meiner Mutter. Im November 1957 flohen wir aus der DDR nach West-Berlin.

Nach der Grundschulzeit (1955 – 1961) besuchte ich das Erich-Hoepner-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg und legte dort am 20. Februar 1968 die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium absolvierte ich an der Freien Universität Berlin (1968 – 1974). Die ärztliche Vorprüfung (20. 8. 1970) bestand ich mit "gut", die ärztliche Prüfung (11. 2. 1974) mit dem Urteil "sehr gut".

Die Medizinalassistentenausbildung begann ich in Berlin auf der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit bei Herrn Prof. Pribilla (1. 8. 1974 - 30. 11. 1974). Es folgten vier Monate Ausbildung in der Chirurgischen Universitäts- und Poliklinik im Klinikum Charlottenburg bei Herrn Prof. Bücherl (1. 1. 1975 - 30. 4. 1975). Die letzten vier Monate war ich in Hamburg im Altonaer Kinderkrankenaus v. 1859 bei Herrn Prof. Blunck tätig (1. 7. 1975 - 31. 10. 1975).

Die Approbation als Arzt wurde mir am 13. November 1975 erteilt.

Seit dem 1. Januar 1976 gehöre ich als Assistenzärztin der Anästhesie-Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Harburg in Hamburg an, welche unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. med. Nüßgen steht.